

# **NEURO·INFECTION**

7卷・1号 2002

日本神経感染症研究会

機 関 誌

## 卷頭言

大変に遅くなりましたが、*Neuro・Infection* 第7巻をお届けいたします。去る2002年10月4-5日に開催させていただきました第7回日本神経感染症研究会学術集会におきまして、本研究会は日本神経感染症学会と名を改めることになりましたので、本誌は、神経感染症研究会の名前で開かれた最後の学術集会の記録となります。

第7回学術集会では、本研究会としては初めての試みとして、インドとマレーシアからゲスト・スピーカーをお呼びして国際シンポジウム"神経系新興・再興感染症"を企画しました。このシンポジウムでとりあげました日本脳炎、二パ脳炎、デング熱、そしてハンセン病は、アジア諸国においては未だ大変に大きな社会的問題となっている神経感染症であり、アジア諸国間の人々の交流がますます深まっていく今日、わが国においても、これらの感染症が日常診療の中で問題となっていくことがないとは言い切れません。そしてまた、これらの神経感染症の研究から得られた知見は、感染症のメカニズム、すなわち感染するものと感染されるものの間の生物学的コミュニケーションの不思議な反応様式を、私たちに教えてくれるきっかけでもあります。

神経感染症を、感染するものと、感染されるものとのコミュニケーションという観点から眺めますと、特別講演でお話頂いたHIV感染症におけるサイトメガロウイルス感染症の問題や、牛海綿状脳症と変異型クロイツフェルト-ヤコブ病は、ヒトの社会的営みによって両者が出会うことになるという、特異な事象を考えなくてはならなくなります。このようなことを考えますと、今や感染症というものは、単に侵すものと侵されるものの偶然の出会い、といった単純な一方向性の構図で理解することはできません。感染するもの、感染されるもの、そしてその両者の出会いの機会を設定する感染されるものと感染するものの双方の条件、そしてその出会いのタイミングと感染されるものの反応様式の個人差。神経感染症というものは、それらの複雑な絡みあいの上に実現される病態であるということが、2つの特別講演で如実に示されたと思います。

沢山の一般演題の中では、神経感染症のこれから的问题が活発に議論されていました。それらの幾つかのものは、今後更に検討されていく大変に興味深い問題提起となっております。発表時のホットな議論を思い出しつつ、本誌を来るべき日本神経感染症学会への踏み台にしていただければ、編集子としてこれに優る喜びはありません。

第7回日本神経感染症研究会学術集会  
会長 岩田 誠

10月4日（金）		
弥生記念講堂	臨床講堂	
11:00 受け付け		12:00 世話人会(地下会議室A)
12:55 開会の辞		
13:00— 一般演題		
13:00—13:40 A1-4 ヘルペス族1		
13:40—14:20 A5-8 ヘルペス族2		
14:20—15:00 A9-12 脳炎、髄膜炎1		
15:00—15:40 A13-16 脳炎、髄膜炎2		
15:40—16:00 A17-18 ボレリア		
16:00—17:00 特別講演 (弥生記念講堂) HIV感染症におけるサイトメガロウイルス感染症 東京大学感染症内科 木村 哲先生		
17:00—19:00 シンポジウム 神経系新興・再興感染症 1. 日本脳炎 2. テング熱 3. ニパウイルス脳炎 4. ハンセン病		
19:00— 懇親会 (心研地下レストラン・ラポルト)		

10月5日（土）		
弥生記念講堂	臨床講堂	
9:00— 一般演題		
9:00—9:30 A19-21 細菌感染1	9:00—9:30(B1-3	レトロウイルス1
9:30—10:00 A22-24 細菌感染2	9:30—10:(B4-6	レトロウイルス2
10:00-10:30 A25-27 細菌感染3	10:00-10:(B7-9	傍感染性疾患1
10:30-11:00 A28-30 細菌感染4	10:30-11:(B10-12	傍感染性疾患2
11:00-11:30 A31-33 抗酸菌感染		
11:30-12:00 A34-36 非ヘルペス性脳炎		
12:00-12:30 A37-39 真菌・原虫		
12:30-13:30 総会		
13:30-14:00 A40-42 動物モデル		
14:00-14:30 A43-45 プリオン		
14:30-15:30 特別講演 (弥生記念講堂) 牛海绵状脑症(BSE)と変異型CJD 国立精神・神経センター 金子清俊先生		
15:30— 閉会の辞		

## 目 次

特別講演 .....	1
国際シンポジウム .....	7
一般演題 .....	19

## 特別講演

1. 「HIV 感染症におけるサイトメガロウイルス感染症」

東京大学医学部付属病院 感染症内科 木村 哲

2. 「牛海綿状脳症 (BSE) と変異型 CJD」

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第7部 金子 清俊

## 特別講演

### HIV 感染症における CMV 感染症

東京大学医学部付属病院感染症内科、感染制御部

木村 哲

1970 年代後半に中央アフリカから全世界に広がったと思われる HIV 感染症／エイズは瞬く間に世界を席巻し、これまでに約 6,500 万人に感染し、2,500 万人の命を奪った。サハラ以南のアフリカ諸国に最も多く、その他の途上国でも著しい勢いで広がり続けている。先進国では感染拡大の勢いにブレーキがかかってきたところが多いが、日本ではいまだに新規感染者、新規発症者が増え続けている。特に日本人男性の国内での感染例の増加が目立っている。

HIV はレトロウイルスであり、かつ、増殖能力が旺盛で感染個体内で毎日 100 億個の新しいビリオンを作っている。このため変異も起こしやすい特徴がある。幸い抗レトロウイルス薬の開発が進み逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬を 3～4 剤併用することにより、強力な抗ウイルス活性が得られ、患者の予後が著しく改善された。しかし、服薬アドヒアランスを 95% 以上に保たないと耐性ウイルスが生ずる虞れがある。

免疫能が低下した時に最も起こり易いのはカリニ肺炎やカンジダ症であり、次に多いのがサイトメガロウイルス (CMV) 感染症であり、中枢神経病変も稀ではない。CNS 病変の中では HIV 脳症とクリプトコッカス髄膜炎が比較的多く、診断も余り複雑ではない。私達は脳リン

パ腫、トキソプラズマ脳症、PML をそれぞれ EB ウィルス、*T. gondii*、JC ウィルスの DNA を標的とした髄液の PCR 系を樹立し、診断能力を検討した。それぞれ 52 例～57 例の剖検または脳生検で診断が確認された例で特異度と感度を解析したところ、脳リンパ腫では 85% と 91%、トキソplaズマ脳症では 100% と 67%、PML では 100% と 83% で、トキソplaズマ脳症の感度がやや低かった以外は、大変良好な成績が得られ、脳生検なしで髄液 PCR により大部分診断できることを証明した。

一方、CMV 感染症は末梢血中 CD4 陽性リンパ球数が 50 個/ $\mu\text{L}$  以下となると発症し易いが、エイズでは CMV 網膜症が圧倒的に多く、次いで大腸炎・大腸潰瘍が多い。私達は CMV の real-time PCR 系を開発し、HIV 感染症患者 111 名につき、血中（全血中および血漿中）の CMV-DNA を定量した。その結果 a) CD4 陽性リンパ球数が減るに従い血中 CMV-DNA 量が増えること、b) CMV 感染症を発症している例では血中 CMV-DNA 量が多く、診断の為のカットオフ値としては全血で  $3 \times 10^3$  コピー/mL（血漿で  $1 \times 10^3$  コピー/mL）であること（感度 85～90%、特異度 88～89%）、c) 治療効果の判定や病勢の追跡に好適であること、d) 発症の予知にも活用できることなどが明らかとなった。

特に発症予知については CMV 網膜炎の発症

予防薬が高価であるため、発症予防が真に必要な患者のみに投与できる方法を提供できることになり、医療経済上も有益な研究成果と考えられた。

最後に、CMV 脳炎を合併した HIV 感染症の 1 例を呈示し、血中および髄液中の CMV-DNA 量 の推移、CT と MRI 像の推移などを示した。

## 特別講演

### 「牛海綿状脳症(BSE)と変異型 CJD」

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第七部 金子清俊

#### [はじめに]

平成13年9月10日に千葉県で日本第一頭目のいわゆる狂牛病、正式名称牛海綿状脳症（以下BSE）に罹患した牛が発見された。さらにその後も、BSE 罹患牛の発見が相次ぎ、日本中にプリオント病に対する懸念が広がっている。その一因は、英国における変異型 Crutzfeldt-Jakob disease (variant CJD) と呼称されるヒトのプリオント病が、BSE に由来すると考えられているからである(1)。プリオント病は、ヒト及び動物における神経変性疾患の一群の呼称であり、プリオント蛋白がその病因に関与することが明らかにされている(2, 3)。

#### [プリオントとは]

プリオントは "proteinaceous infectious particles" (感染性を持つ蛋白質粒子) から作られた造語である(4)。その命名者であるスタンレイ=プルシナー博士（1997年度ノーベル医学生理学賞受賞）は、それまで猿等を用い年余の単位でしか判定が不可能であったプリオント感染性の評価に、ねずみなどの小動物を用いると同時に潜伏期間と感染力価とを相關させることで、本疾患の解析の能率を一挙に月の単位にまで飛躍的に向上させることに成功した。その結果、彼は感染力価がプロテアーゼ抵抗性の蛋白質と相関し核酸画分とは関連がないこと、感染性は蛋白質不活性条件により消失するが、核酸不活性条件下では変化しないことなどより、本疾患の原因として蛋白質のみが関与するという前例のない疾患概念を提唱した。当初、この概念は生物学のセントラルドグマに反するものとして疑問視され、1985年、正常個体にもプリオント蛋白が存在すること（正常プリオント蛋白（PrP<sup>C</sup>））、及び病的感染性プリオント（前述のごとく PrP<sup>Sc</sup>）とはアミノ酸の一次構造上相同であることが判明するにいたって頂点に達した(5)。しかしその後、(1) PrP<sup>Sc</sup>は宿主ゲノムにコードされている PrP<sup>C</sup> のアイソフォーム型蛋白であり、両者にアミノ酸一次構造上の差異は認められないが、タンパク質分解酵素に対する部分抵抗性、界面活性剤への不溶性及

び感染性の有無により両者は区別されるこ  
と、(2) PrP<sup>C</sup> の  $\beta$ -シート型構造が 3%以下であるのに対し PrP<sup>Sc</sup> では 40%以上と著増してお  
り、蛋白高次構造の変化がその背景にあると考えられること、などが明らかになり、PrP<sup>Sc</sup> が鉄型となつた PrP<sup>C</sup> の高次構造変換が PrP<sup>Sc</sup> 複製機構そのものである、  
との概念は現在では広く受け入れられて  
いる(2, 3)。実際、PrP<sup>C</sup> をノックアウトした  
マウスには PrP<sup>Sc</sup> は伝播しないことや(6)、  
アミノ酸変異を持つ PrP<sup>C</sup> を発現するトラン  
スジェニックマウスが伝播性プリオント病を  
自然発症する事実(7)は、この概念を支持す  
る。

#### [変異型 CJD の診断]

BSE に由来するとされるヒト変異型 CJD は、従来から見られる古典的な孤発性 CJD とはその臨床像にかなりの隔たりが認められる。図-1 に変異型 CJD と孤発性 CJD の臨床症状の比較、図-2 に変異型 CJD の診断基準を示す(8)。詳しい理由は不明であるが、変異型 CJD は平均発症年齢が 20 歳代と若年層にみられるのが特徴であり、さらに平均罹病期間の延長が認められる。検査所見としては、PSD などの脳波異常も認められないが、いわゆる pulvinar sign と称される頭部 MRI 所見が非常に有効である。また、扁桃腺生検が有効な場合がある。変異型 CJD の診断は、基本的には除外診断であるが、これらの詳細は別項に譲る。

ここで一番注目すべきは、初発症状の違いである。従来の孤発性 CJD とは大きく異なり、変異型 CJD は、10 代から 20 代において様々な精神症状と異常感覚から初発する場合が多いという点である。これらの症状を認めた場合、まず精神科を初診するケースが多いと予想される。つまり、第一線の精神科医こそが、変異型 CJD の患者さんを初診する可能性が最も高いのである。では、本邦における変異型 CJD 発症の可能性はどうか？図-3 に今までの BSE 罹患牛頭数の年  
度別推移を示す。英國に始まった BSE が、  
いわゆる肉骨粉の輸出に数年遅れてヨーロ

ツバ諸国、さらには日本を含めた国々に拡散していく様子が見てとれる。また、例えば香港の変異型CJDの患者さんのように、英國在住歴の長い日本人が数年から数十年と予想される潜伏期間を経た後、帰国後に発症される可能性も否定できない。今後の日本において、とりわけ精神科の先生方には若年層の精神疾患の鑑別診断のひとつとして、変異型CJDを疑う目を持っていただくことも必要ではないかと考える次第である。

#### [プリオント病の治療に向けて]

現在のプリオント病治療・予防法開発の試みは、大きく2つのアプローチに分けられる。一つは、基礎実験の積み重ねから理論的に導かれてきたアプローチ、もう一つは、理論はともかく現在医薬品として承認されている薬を幅広く調べることで、プリオント病に効果のある薬を見つけるというアプローチである。

前者のアプローチとしては、(1) PrP<sup>Sc</sup>の鋳型となるPrP<sup>C</sup>を分解してしまう方法(標的1)、(2)前述のドミナントネガティブ効果を持つ防御型プリオント蛋白を利用する方法(標的2)、(3)抗プリオント抗体を用いる方法(標的3)などがある。第一の方法に関しては、PrP<sup>Sc</sup>の材料となるPrP<sup>C</sup>を分解しても異常が現れないことは、PrPノックアウトマウスの実験が既に知られている(9)。しかし、この実験結果は、人間で副作用が表れない事を保証しない。ねずみでは異常が現れなくとも、ヒトがヒトである所以の、ヒト脳の繊細な知能、感覚などに異常が出る可能性が無いとは断言できない。第二の防御型プリオント蛋白質による、自らのみならず共存する変異を持たない野生型PrP<sup>C</sup>にも防御効果が発揮される現象は、ドミナントネガティブ効果と呼称されている(10)。実際に、この防御型プリオント蛋白を発現させたtransgenic miceによる実験では、プリオント病の発症予防が可能であることが既に確認されている。今後の問題はこれらの防御型プリオント蛋白を、いかにして体細胞レベル、すなわち小児や成人の成熟脳に大量に発現させるかといった点である。第三の方法は、PrP<sup>C</sup>を認識する抗プリオント抗体を先にPrP<sup>C</sup>と反応させることで、PrP<sup>Sc</sup>とPrP<sup>C</sup>との反応

を阻害し、結果的にPrP<sup>Sc</sup>の増殖を抑制しようとするアプローチである(11)。実際に培養細胞を用いた実験では、抗プリオント抗体によってPrP<sup>Sc</sup>の増殖が押さえられ、最終的にはPrP<sup>Sc</sup>が消滅してしまうことが確認された。またin vivoにおいても、既に抗プリオント抗体を発現するリンパ球を増殖させる事での感染予防効果が確認されている。

別のアプローチとして、作用機序や薬の効く仕組みはともかく、今ある医薬品の中からとにかく有効な薬物を見つけようという観点から同定されてきた薬物としては、抗マラリア薬、抗精神病薬、泌尿器系の薬剤、クロロフィル誘導体、といった薬物が既に同定されている(12, 13)。これらの中の複数の薬剤に関しては、カリフォルニア大学サンフランシスコ校、九州大学や福岡大学などで、日々臨床治験が予定されている。これらは、既に医薬品として認可を受けているため、倫理問題等がクリアされ、実際に効果が確認されれば、そのまま治療にすぐ使える可能性がある一方で、まだ患者さんの数が少なく効果を確認するのが難しいという問題がある。平成13年夏、変異型CJDの患者さんにマラリアの薬が試され、その患者さんが歩けるようになり、ご親族と会話が交わせるようになったと言うセンセーショナルな話題が世界を駆け巡ったが、本当にこれらの薬剤がCJDに有効と言えるのかという問い合わせに対しては、結論を出すには時期尚早といわざるを得ない。今後の慎重な検討結果に期待したい。

#### [文献]

1. R. G. Will, et al., *Lancet* **347**, 921-925 (1996).
2. S. B. Prusiner, *Science* **252**, 1515-1522 (1991).
3. S. B. Prusiner, et al., *Cell Biology of Prions*. P. S. B., Ed., *Prion Biology and Diseases* (Cold Spring Harbor, New York, 1999).
4. D. C. Bolton, M. P. McKinley, S. B. Prusiner, *Science* **218**, 1309-1310 (1982).
5. B. Chesebro, et al., *Nature* **315**, 331-333 (1985).
6. H. Bueler, et al., *Cell* **73**, 1339-1347 (1993).
7. K. K. Hsiao, et al., *Science* **250**, 1587-1590 (1990).
8. R. G. Will, et al., *Ann Neurol* **47**, 575-82 (2000).

9. H. Bueler, et al., *Nature* **356**, 577-582 (1992).
10. K. Kaneko, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 10069-74 (1997).
11. D. Peretz, et al., *Nature* **412**, 739-43. (2001).
12. K. Doh-Ura, T. Iwaki, B. Caughey, *J Virol* **74**, 4894-7. (2000).
13. C. Korth, B. C. H. May, F. E. Cohen, S. B. Prusiner, *PNAS* **98**, 9836-9841 (2001).

## 国際シンポジウム

### “神経系新興・再興感染症”

#### 1. 「Progress in Japanese encephalitis in India」

S. Pradhan

Department of Neurology, Samjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India

#### 2. 「デングウイルス感染症ならびに日本脳炎ウイルスの神経病原性」

東京都神経科学総合研究所 保井 孝太郎

#### 3. 「Nipah encephalitis in Malaysia」

Chong Tin Tan

Department of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

#### 4. 「ハンセン病における末梢・中枢神経病変」

鹿児島大学医学部第二病理 後藤 正道

## Progress in Japanese encephalitis in India

S. Pradhan

Department of Neurology, Samjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences

Lucknow, India

JE virus was first discovered in India through a serological study conducted by National Institute of Virology (the then Virus Research Centre), Pune, India, in 1952. The early cases were recorded from Central and Southern states of India such as Madhya Pradesh, Tamilnadu and Andhra Pradesh. In 1978, the JE outbreaks were reported from North-Eastern states of Uttar Pradesh and Bihar. Very recently, sporadic cases have been reported from "so far spared" North-Western states. Most common mode of human infection in India is pig to man transmission through *Culex vishnui* and *Culex tritaeniorhynchus* mosquitoes which breed heavily in water logged peddy fields during the post-monsoon period. Clinical diagnosis is made when a case with all the features of encephalitis (fever, headache, vomiting, seizures and impaired consciousness) comes from an endemic zone with predominant extrapyramidal signs. MR imaging helps in the diagnosis. Important MRI findings described by Misra et al. and Pradhan et al. include involvement of thalamus, basal ganglia and substantia nigra. These findings correlate with the autopsy findings of Shanker et al. and Ravi et al., where in gross sections of the brain were stained with stains tagges with anti-bodies against JEV. Their microscopic findings revealed peri-vascular inflammation, cystic necrosis, neuronophagia and glial proliferation with glial nodule formation. They also observed involvement of cerebellar purkinje cells and cerebral grey matter with relative sparing of white matter.

Complete gene sequencing by Vrati et al. for envelop glycoprotein (Egp) from different Indian strains revealed 4 distinct groups with differences located in group specific domain 1 and flavivirus cross reactive domain 3. These groups did not correlate with geographical origin, host factors or virus virulence. Studies by Mathur et al. revealed monocytes and macrophages to be the primary sites for viral replication with rapid proliferation in the reticulo-endothelial system. These authors also found latency of JEV in leucocytes via suppressor T-cell mechanisms in mice. This mechanism has been postulated for human JE in patients with biphasic illness pattern (Pradhan et al.) and delayed relapse of encephalitis after several months (Kumar et al.). For the recovery from encephalitis, Mathur et al. showed ability of neutrophils to degrade the phagocytosed JE virion via generation of superoxide radicals and nitric oxide following production of JEV induced MDF (macrophage derived factor). Other important from Indian JE patients include peripheral blood leucocytosis, association of JE with cerebral cysticercosis, severe movement disorders (Kalita et al) and parkinsonism (Pradhan et al.) as a sequelae and placental transmission of virus resulting in abortion.

Even in endemic zones in India, vaccination programme has not yet been properly implemented, and prevention through the maintainence of hygienic conditions and use of mosquito-nets is in vogue.

## S - 2

### デングウイルス感染症ならびに日本脳炎ウイルスの神経病原性

（財）東京都医学研究機構、東京都神経科学総合研究所

保井 孝太郎

デングウイルス感染症は、熱帯亜熱帯地方で大きな流行を見せており、近年では媒介蚊の活動範囲も広まりを見せ温帯地方でも流行が見られている。デングウイルスには4つの異なる血清型が存在しており、そのうちの一つの血清型に対する感染防御免疫は、それ以外の血清型のウイルスの感染を阻止できない。一つの血清型のウイルス感染のみで終わる場合には、比較的症状の軽い発熱のみで終わる場合が大部分であるが、異なる血清型のウイルスに再感染した場合には、出血熱やショック症状を呈し重症化して脳症を引き起こす率が極端に増加する。ワクチンの開発努力が精力的に続けられているが、4つの血清型に対する感染防御免疫を同時に効率良く起こす必要があること、デング出血熱の発症機構を解析できる有効な動物モデルが開発されていなかったことなどから、使用可能なワクチンは未だに開発されていない。我々はマウスを用いた、デング出血熱の発症機構を解析できる動物モデルを開発することができた。この動物モデルを用いた解析結果を報告する。

一方日本脳炎ウイルスは、近年その流行地域を広げつつあり、今まで観察されていなかったオーストラリア北部での流行が報告され、新興感染症の様相を示している。また日本脳炎ウイルスは、西ナイルウイルスと極めて近縁のウイルスである。1999年今までアメリカ大陸では報告がなかった西ナイルウイルスの突然の流行が、

ニューヨーク市で発生し 2002 年には死亡者が 140 人を超える大流行となっている。西ナイルウイルスは、発熱程度の比較的軽い病気を起こすウイルスとされていたが、アメリカで大流行しているウイルスは、病原性が強まった変異ウイルスと考えられている。そこで我々の解析した、日本脳炎ウイルスの示す神経病原性について報告して、参考に供したい。

#### 〔結果と考察〕

デング出血熱およびショック症候群発症モデル：

デングウイルスは、マウス体内では脳を除いて増殖が良くない。そこで SCID マウスにヒト肝臓由来細胞を移植して、マウスモデルを作成した。デング出血熱およびショック症候群は、主としてウイルスに交差反応する抗体と T 細胞によることが予想されている。そこで T 細胞の役割を明らかにするため、デングウイルスに反応する T 細胞クローニングを移植してウイルスを接種した。その結果、ウイルス血症は非移植群と変わりが見られないにも関わらず、T 細胞を移植した群では半数のマウスの脳内で早期からウイルス増殖が見られ、非移植群と比較して早期に死亡した。また出血状態を示す血小板の減少や、ショック症状を表す血中ウレア窒素量の増加などの臨床パラメーターの変化なども、T 細胞を移植した群ではウイルス接種後早期から観察された。病理学的検索では、脳、肝臓、小腸な

ど各種臓器に、T 細胞移植群で出血や浮腫などを示す検体が多く見られた。T 細胞移植群でウイルス感染後早期に脳内のデングウイルス増殖が観察されたことは、脳内で出血がおこった結果、血中のウイルスが脳実質内に侵入し増殖したものと考えられる。以上の結果からデング特異的 T 細胞が、出血症状やショック症候群を引き起こす主役を演じていると考えられる。出血やショック症状を起こす反応には、T 細胞から產生される各種サイトカインが関与していると思われる。サイトカインの役割についての解析が、今後解明されなければならない。

#### 日本脳炎ウイルスの神経病原性：

日本脳炎ウイルスは、中枢神経系では主として神経細胞で感染増殖し病変を起こすことが、我々の研究で明らかになっている。この特異的神経細胞トロピズム発現に、どのような因子が関与しているのかを明らかにする目的で研究を行った。

ラットを用いて、中枢神経系内のどのような部位の神経細胞が、日本脳炎ウイルスに感受性が強いか調査した。その結果、黒質の神経細胞が感受性が高かった。この結果を基に、脳炎後パーキンソン症状を起こす動物モデルを作成することができた。ヒトの場合でも脳炎後にパーキンソン症状を引き起こすことが、最近インドで報告されている。一方大脳皮質は、神経細胞の成熟に従って日本脳炎ウイルス感受性が低下する、この感受性の低下は、神経細胞のウイルス吸着活性の低下と連動していることを、大脳皮質初代培養を用いて明らかにした。したがって宿主側の感受性を決定している要因は、日本脳炎ウイルスに対する細胞受容体と考えられる。

一方ウイルス側の神経病原性に関わる因子を、神経病原性が見られない弱毒ウイルスとその親株の遺伝子塩基配列を比較することにより明らかにした。弱毒株 at222 ウイルスとその親株 AT31 ウイルス、弱毒 SA-14-14-2 株とその親株 SA14 ウイルスの全遺伝子塩基配列を各々比較して、弱毒に関連すると思われる共通の変異を調査した。5'末端から 3'末端までの全遺伝子について調査した結果、E 蛋白をコードする領域にのみ共通の変異が見られた。E 蛋白の 138 番目のアミノ酸が、神経病原性を示す野生株では酸性アミノ酸であるが、神経病原性が無くなった弱毒株では塩基性に変化していた。興味深いことに at222 株から神経病原性が復帰した復帰変異株は、138 番目のアミノ酸が酸性型に復帰変異していた。野生株日本脳炎ウイルスは、細胞融合を誘導する。そこで弱毒株の細胞融合活性を調査した。その結果弱毒株の細胞融合活性は、極端に低下していた。しかし神経病原性復帰株の細胞融合活性は、顕著に復帰していた。我々のこれまでの研究から、宿主細胞表面に存在する細胞受容体に E 蛋白を介して結合した日本脳炎ウイルスは、E 蛋白に構造変化が生じウイルスのエンベロープ膜と細胞膜が融合し、感染が成立すると考えられる。今回得られた結果から、E 蛋白上の 138 番アミノ酸が、細胞受容体結合後に起こる E 蛋白の構造変化に関わり、神経病原性の発現に重要な役割を果たしているといえる。アメリカ大陸で近年突然流行している西ナイルウイルスが、日本脳炎ウイルスと類似の変異がおこっているかどうか、現在解析中である。

## Nipah encephalitis in Malaysia

Chong Tin TAN

Department of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia.

From September 1998 to June 1999, an outbreak of viral encephalitis occurred in several pig-farming villages in Malaysia which later spread to involve abattoir workers in Singapore. Nipah virus, a new paramyxovirus related to Hendra virus was found to be responsible for the epidemic. The infection spread from pig to man through close contact. The clinical manifestation was that of a short incubation period with fever, headache, and impaired consciousness. Distinctive features were segmental myoclonus involving diaphragm and floor of mouth, tendon areflexia, and hypotonia. The mortality was 40%. Pathologically there was widespread arteritis of the medium and small vessels with microinfarction. Direct neuronal involvement was also seen. MRI of the brain was sensitive and specific showing widespread small, discrete high signal lesions on T2-weighted imaging mainly in the subcortical and deep white matter of the cerebral hemisphere probably correspond to the microinfarction.

Follow-up study showed that 7.5% of the survivors of the acute encephalitis had relapse encephalitis. Out of those who initially had an acute, non-encephalitic or asymptomatic infection, 3.4% had late-onset encephalitis. The mean duration of the relapse and late-onset encephalitis from the initial infection was 8.4 months. The onset of the relapse or late-onset encephalitis was acute with fever, headache, seizures and focal neurological signs. The mortality was 18%. MRI showed patchy areas of confluent cortical lesions. Necropsy showed changes of focal encephalitis with positive immunolocalization for Nipah virus antigens, but no evidence of perivenous demyelination.

There is now increasing evidence that the reservoir of Nipah virus is the fruit bat, *Pteropus hypomelanurus*. In an island off the coast of peninsular Malaysia, Nipah virus was isolated from

urine of the roosting bats. The viruses have also been isolated from fruits half eaten by the same bats. Consumption of the virus-infected fruits could thus be the way the pigs were infected by the virus, which subsequently spread to human. However, none of the human residents living in close proximity to an area heavily colonised by the bats demonstrated positive antibody to Nipah virus, showing that the risk of direct spread from bats to human is low.

## Peripheral and central nervous system lesions of leprosy

Masamichi Goto, M.D.

Department of Pathology, Kagoshima University Faculty of Medicine

Leprosy is a chronic disease caused by *Mycobacterium leprae*. The disease affects the peripheral nerve (PNS), skin, and some other organs. About 700,000 new cases/year are detected in the world, and about 10 new cases/year in Japan. Sensory predominant mononeuritis multiplex is the common form, and leprosy is one of the major causes of peripheral nerve damage in the world. Leprosy is divided into two clinicopathological types, tuberculoid (mild form with Th1 cytokine profile) and lepromatous (severe form with Th2). Untreated patients are regarded as the only source of infection, and efforts to eliminate the untreated patients have been done since 1982 as MDT (Multi drug therapy) by WHO. World prevalence of leprosy decreased dramatically from 12 millions to half million, but incidence remained stable.

*M. leprae* is an obligatory intracellular bacillus. In the PNS, unmyelinated and myelinated Schwann cells, perineurial cells, macrophages and capillary endothels are invaded by *M. leprae*. Rambukkana recently demonstrated that *M. leprae* -specific phenolic glycolipid-I (PGL-I) attach to laminin-2 and  $\alpha$ -dystroglycan of Schwann cells, and non-immune demyelination occurs. It may be related to the pathogenesis of silent neuropathy, a slowly progressive nerve damage in leprosy. However, the most important nerve damage is cellular immune-mediated (Th1 type) one called reversal reaction, which results in the formation of granulomatous inflammation in the nerve. In order to prevent the permanent nerve damage in such situation, steroid therapy is inevitable. In order to clarify the

mechanism of nerve damage by the reversal reaction, we are conducting a series of animal experiment using nude mouse and passive lymphocyte transfer.

Central nervous system was a neglected site of bacterial invasion. We found out that spinal anterior horn cells and brain stem ambiguus nuclei show ballooning degeneration and PGL-I immunohistochemistry.

There are some studies concerning the relation of leprosy and dementia. By an epidemiological study in Japan, McGear reported that leprosy patients taking an anti-inflammatory drug dapsone (diamino-diphenylsulfone) show low incidence of dementia. However, we revealed that Alzheimer's disease is neuropathologically common among leprosy patients.

[Guideline for the treatment of Hansen's disease: [www1.neweb.ne.jp/wb/hansen/](http://www1.neweb.ne.jp/wb/hansen/)]

# 一般演題

## 一般演題目次

A-1. 異なる臨床経過を呈した新生児ヘルペス脳炎による多囊胞性脳軟化症の2例.....	19
山梨医科大学小児科 下山 仁	
A-2. 血液疾患に合併した単純ヘルペス脳炎の2例.....	21
国家公務員共済組合連合会 浜の町病院神経内科 佐竹真理恵	
A-3. MRIで辺縁系大脳皮質に限局した造影効果を認めた単純ヘルペス脳炎の1例.....	24
自治医大神経内科 嶋崎晴雄	
A-4. 単純ヘルペス脳炎成人例の急性期における免疫グロブリン療法併用の有用性の検討.....	25
日本大学内科学講座神経内科部門 亀井 聰	
A-5. 骨髄移植後にHHV-7再活性化による中枢神経系合併症を示した1例.....	27
藤田保健衛生大学小児科 秋元史帆	
A-6. EBウイルス関連primary leptomeningeal B cell lymphomaの1例.....	28
大阪医科大学第一内科 武田義弘	
A-7. Varicella Zoster Virus髄膜炎を契機に発症したと考えられた白質脳症の65歳男性例.....	30
東京慈恵会医科大学神経内科 伊藤保彦	
A-8. 伝導ブロックと興味ある画像所見を呈した帯状疱疹ニューロパチー.....	32
川崎医科大学神経内科 芝崎謙作	
A-9. 口タウイルス感染に伴う痙攣における血清中ならびに髄液中NOx.....	34
東京医科大学小児科 河島尚志	
A-10. 両側辺縁系にMRI上高信号域をみとめ、エンテロウイルスの感染が考えられた再発性脳炎の 1例.....	36
大分県立病院神経内科 法化国陽一	
A-11. 日本脳炎様の基底核病変主体の画像所見を呈した急性脳炎の一例.....	38
弘前大学医学部第三内科 前田哲也	
A-12. 特異なMRI所見を認めた成人重症麻疹脳炎の1例.....	40
広南病院神経内科 神 一敬	
A-13. パプアニューギニアの亜急性硬化性全脳炎－東部高地州における地域対照研究.....	42
日本大学医学部内科学講座神経内科部門 高須俊明	
A-14. 精神症状で発症し、遷延性意識障害、呼吸障害および激しい不随意運動を呈した原因不明の脳 炎の1症例.....	44
東京都立神経病院神経内科 小出玲爾	
A-15. 急性脳症の予後予測因子の検討.....	46
福島県立医科大学小児科 細矢光亮	

A-16. 周期的発熱・頭痛を呈した再発性無菌性髄膜炎.....	48
松戸市立病院神経内科 南雲清美	
A-17. 髄内病変で顔面神経麻痺を呈したBorrelia garinii抗体陽性の神経ボレリア症の一例.....	50
弘前大学医学部第三内科 大和 博	
A-18. 右上肢の根神経炎様症状で発症し、神経伝導検査で四肢に脱髓性の変化を示したライム病の 1例.....	52
康生会武田病院神経脳血管センター 川崎照晃	
A-19. ベニシリン耐性肺炎球菌性髄膜炎の1例—抗生素選択についての一考案—.....	54
日本大学医学部附属練馬光が丘病院神経内科 森田昭彦	
A-20. 成人細菌性髄膜炎の臨床的研究.....	56
神戸市立中央市民病院神経内科 高野 真	
A-21. 特発性門脈圧亢進症に合併した細菌性髄膜炎の1例.....	58
山口大学脳神経病態学（神経内科） 川井元晴	
A-22. 頭部外傷後長い年月を経て発症した髄液漏による重症肺双球菌髄膜炎の2例.....	60
中野総合病院神経内科 小林高義	
A-23. 肝膿瘍の治療中、化膿性髄膜炎および脳室炎を併発した中年男性の一例.....	62
聖マリアンナ医科大学神経内科 本間裕子	
A-24. P R S Pによる細菌性髄膜炎の2例、髄液中サイトカイン値と難聴について.....	64
山口大学小児科 伊住浩史	
A-25. 血管炎を併発し重症化したS. milleriによる髄膜炎.....	66
昭和大学医学部神経内科 新井大輔	
A-26. 再性不良性貧血患者に合併したインフルエンザ桿菌脳炎の一例.....	68
弘前大学医学部第三内科 木村珠喜	
A-27. リステリア脳幹脳炎と分離株のゲノム解析.....	69
久留米大学医学部第一内科 中尾栄男	
A-28. 経過より抗生物質が有効と考えられ細菌感染が原因と推定された肥厚性硬膜炎の一例.....	70
新潟大学脳研究所神経内科 大嶋一美	
A-29. 神経疾患におけるHelicobacter pylori感染率の検討.....	72
鳥取大学医学部脳神経内科 井尻珠美	
A-30.マイコプラズマによる神経筋感染症.....	74
福井医科大学第二内科 濱野忠則	
A-31.遷延性の精神症状を呈し1年3ヶ月後に診断し得た結核性髄膜炎.....	76
東京女子医科大学脳神経センター神経内科 伊藤英一	
A-32.馬尾症候群を呈し、結核性脊柱筋腫瘍が疑われた症例.....	78
東京女子医科大学脳神経センター神経内科 宮崎一秀	

A-33. 疼痛を伴う急速進行性の左手指筋力低下で発症し浅橈骨神経生検によりハンセン病ニューロパチーと診断した31歳男性.....	80
国立国際医療センター神経内科 中山聰子	
A-34. 若年女性に発症する急性非ヘルペス性脳炎 (AJFNE) の臨床像の検討.....	82
日本大学内科学講座神経内科部門 東郷将希	
A-35. 反復した非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例.....	84
帝京大学神経内科 所澤安展	
A-36. 妊娠に合併した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎.....	85
山梨医科大学神経内科 渡辺春江	
A-37. ベーチェット病に対する免疫抑制療法施行中にトキソプラズマ脳炎を合併した一例.....	87
東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野 中村正史	
A-38. 慢性カンジダ髄膜脳炎の一例.....	89
済生会吹田病院神経内科 田上宗芳	
A-39. 下肢脱力、排尿障害を主症状としたクリプトコッカス髄膜炎の一剖検例.....	91
九州大学医学部神経内科 徳永秀明	
A-40. 発現系を用いたタイラーウイルス (TV) 持続感染関連蛋白L*の機能解析-第一報-.....	92
金沢医科大学微生物学 大原義朗	
A-41. 日本脳炎ウイルスによるラットパーキンソン病モデルの時間的変化の解析.....	94
北海道大学神経内科 緒方昭彦	
A-42. ベロ毒素2型によるウサギ中枢神経系障害とGb3の局在.....	96
岩手医大医学部細菌学講座 高橋清実	
A-43. 青森県津軽地方ではCreutzfeldt-Jakob病が多発している? .....	98
黒石市国民健康保険黒石病院神経内科 布村仁一	
A-44. 特異的な病理像を呈したクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) MM-type 2の1症例.....	100
長崎大学医歯薬学総合研究所（第一内科） 佐藤克也	
A-45. Creutzfeldt-Jakob disease患者における尿中蛋白分解抵抗性プリオントン蛋白の検出.....	101
東北大学神経内科 宮澤康一	
B-1. HTLV-1キャリアーの若年成人女性に発症した進行性多巣性白質脳症 (PML) の一例.....	103
大分医科大学第三内科 木村昭子	
B-2. ATLに合併したPMLの男性例・本邦における非AIDS患者のPML治療の問題点.....	105
北里大学医学部神経内科 門前達哉	
B-3. HAM患者における髄液IgG認識エピトープの解析.....	107
東北大学神経内科 藤盛寿一	

B-4. AIDSでみられる空胞性脊髄症における浸潤マクロファージの役割.....	109
岩手医大医学部細菌学講座 高橋清実	
B-5. HIV感染症者に合併したElsberg症候群4例の報告.....	111
東京都立駒込病院神経内科 賴高朝子	
B-6. 多発性根神経炎と脊髄障害の再発・寛解を繰り返したidiopathic CD4+ T-lymphocytopenia.....	113
東京女子医科大学脳神経センター神経内科 丸山健二	
B-7. 急性散在性脳脊髄炎における髄液サイトカインの検討.....	115
山口大学小児科 市山高志	
B-8. 最近経験した急性散在性脳脊髄炎の検討.....	117
久留米大学医学部第一内科 廣川雅士	
B-9. 減感作療法中、インフルエンザワクチン接種を契機に発症した多発性硬化症の一例.....	118
大阪医科大学第一内科 大塚静英	
B-10. 中枢前庭障害を主訴とした脳幹脳炎の1例.....	120
久留米大学医学部第一内科 戸田玲子	
B-11. <i>Campylobacter jejuni</i> 集団感染後に発症したBickerstaff型脳幹脳炎.....	121
千葉大学大学院医学研究院神経病態学 福武敏夫	
B-12. ムンプスウィルス感染による筋炎が疑われた一症例.....	123
福井医科大学第二内科 中川広人	

# 演題番号 A - 1

## 異なる臨床経過を呈した新生児ヘルペス脳炎による 多囊胞性脳軟化症の2例

山梨医科大学小児科、日本大学小児科\*

○下山仁、相原正男、金村英秋、中澤眞平、野口幸男\*

### はじめに

多囊胞性脳軟化症は、脳内多発性巣状壊死および囊胞状変化を示す病態である。本症の大部分は血管障害に伴う虚血性変化によって生じるが、その他の原因としてヘルペス脳炎が報告されている。単純ヘルペスウイルス(HSV)は、しばしば小児期の壊死性脳脊髄炎の原因として知られているが、今回我々は臨床経過が異なる新生児ヘルペス脳炎による多囊胞性脳軟化症の2例を経験し、その病態について考察したので報告する。

### 症例

症例1は、発症時生後14日目の男児。在胎40週、体重2602g、Apgar 9/10にて出生し、出生時には特記すべき異常なく、生後7日目に産科を退院した。生後14日目に発熱、哺乳力低下、傾眠傾向を認め、近医に精査加療目的で入院した。周産期に母体感染などの既往は認めなかった。入院時血液検査所見上で明らかな異常は認めず、髄液検査で単核球優位の髄液細胞数の上昇、蛋白の上昇および糖の低下を認めたが、HSV抗体は、IgM、IgG共に陰性であった。アシクロビル 30mg/kg/day の投与を2週間行い、臨床症状および髄液所見は改善した。髄液中の細菌培養、ウイルス分離はいずれも陰性で、病初期にはウイルス抗体価の上昇を認めなかつたが、その後HSV抗体価(IgG)の上昇を認めた。1年7ヵ月後よりてんかんを発症したがバルプロ酸の投与により発作のコントロールは良好である。頭部MRIでは両側前頭葉底部、両側側頭葉底部にT1強調画像でlow intensity、T2強調画像でhigh intensityに描出される、内部均一な囊胞性病変を多数認めた。発達面では3歳10ヵ月現在で、つかまり立ちまで可能だが、有意語はみられていない。

症例2は、発症時生後12日目の男児。在胎36週、体重2822g、Apgar 9/10にて出生し、出生時には新生児黄疸以外に特記すべき異常なく、生後10日目に産科を退院した。生後12日目に哺乳力低下、傾眠傾向、眼球上転、無呼吸が出現し、近医に精査加療目的で入院した。周産期に母体感染などの既往は認めなかつた。入院時、血液検査所見上で異常は認めず、髄液検査で単核球優位の髄液細胞数の上昇、蛋白の著明な上昇および糖の低下を認め、HSV抗体は、IgM、IgG共に陽性であった。アシクロビル 30mg/kg/day 投与により一時症状、検査所見ともに改善を認めたが、発症8週間後より、再びIgM抗体価、髄液蛋白の高値を認め、再度アシクロビルによる治療を3週間要した。けいれん発作は治療抵抗性でWest症候群に移行した。頭部MRIでは、左側頭部から頭頂部にかけての側脳室周囲に、T1強調画像でlow intensity、T2強調画像でhigh intensityに描出される、内部均一な囊胞性病変を認めたが、病変部位は症例1と比較すると限局した部位に留まつた。発達面では1歳4ヵ月現在で、定頸、寝返りも不可能だが、smilingは認められる。

### 考察

両症例とも高度の多囊胞性脳軟化症を認めたにもかかわらず、臨床経過については著しい相違を示した。ウイルスによる多囊胞性脳軟化症では、ウイルス側の因子および新生児期の脳の未熟性が本疾患の形成につながると考えられているが、この2症例においては治療経過と囊胞性病変の形成の程度は一致せず、治療経過よりも、原因となるウイルス感染が、囊胞性病変の形成に影響したのではないかと考えられる。症例2ではヘルペス脳炎の再燃を認めるなど、治療に難渋した。新生児期の脳は、急速に髓鞘形

成が進み、成長発達という観点からは非常に重要なと考えられ、また新生児期にダメージを受けた脳の可塑性は、大人と比較して非常に高いということを併せて考慮した場合、成長発達や脳の可塑性の獲得に重要な時期である生後初期の段階でのウイルス感染による脳のダメージを、発症初期の段階で抑

える事が重要と考えられる。小児科領域では、HSV脳炎に際して、アシクロビル 30mg/kg/day の2週間投与が治療として行われているが、症例2の様に強い治療抵抗性を示す事も少なくなく、本疾患の治療に際しては、経過に応じてアシクロビルの投与量、投与期間を調節することが必要であると考えられる。

図1 症例1のMRI画像

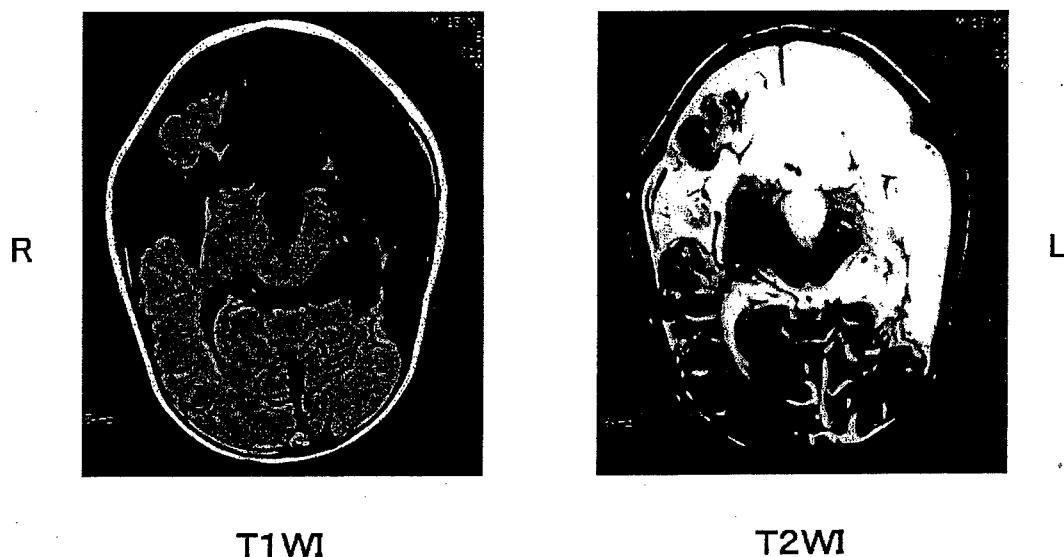
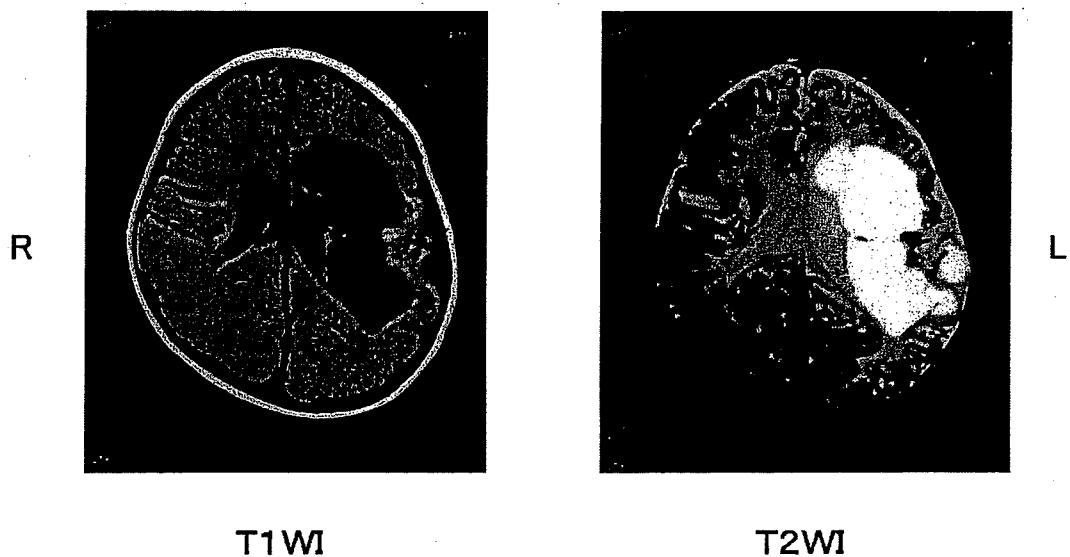


図2 症例2のMRI画像



# 演題番号 A - 2

## 血液疾患に合併した単純ヘルペス脳炎の2例

国家公務員共済組合 浜の町病院 神経内科、血液内科\*

佐竹真理恵、大石文芽、角光晴子\*、樋口雅一\*、渋谷恒道\*

### はじめに

免疫不全患者には様々な感染症が起こるが、単純ヘルペス脳炎(HSE)の頻度はそれほど多いものではない。今回、血液疾患(多発性骨髄腫、悪性リンパ腫)の患者に合併したHSEの2例を経験したので報告する。

### 症例

症例1：65歳女性

主訴：発熱、意識障害

現病歴：61歳時にIgG κ-typeの多発性骨髄腫と診断され、再発を繰り返し4回の化学療法をうけるもコントロールは比較的良好だった。■年8月1日に39.5℃の発熱と、意識障害を認め当院血液内科入院。8月7日早朝、病室より行方不明となり清掃道具をかかえて座っていたという行動異常認め当科を受診した。

入院時現症：体温39℃、意識はJCSII-20、脳神経、運動系、感覚系に異常なく、髄膜刺激症状は認めなかった。腱反射は全般性に低下していた。検査所見：検尿、検便異常なく、白血球は4700/ $\mu$ l(分画異常なし)、血沈90/138と亢進していたが、生化学検査では(2001年7月化学療法を施行)総蛋白7.4g/dl、 $\gamma$ -Glob 1.82g/dl、LDH 492IU/ml、CRP 0.4と異常を認めなかった。骨髄はmyeloma cell 9.4%の状態だった。第7病日の髄液検査で細胞数142/ $\mu$ l、蛋白126mg/dlと上昇し糖47mg/dl(血糖値141mg/dl)と低下していた。細菌培養、結核菌PCR、クリプトコッカス抗原はいずれも陰性だったが、HSV DNA-PCRが陽性だった。第7病日の脳波は全般性に徐波化を認め、特に右側頭葉で徐波化が目立ち棘波の出現もみた。同日の頭部MRIではT1強調画像では異常なかったが、T2強調、FLAIR画像で右側頭葉の広範囲に、また左側頭葉の一部に高信号域の異常を認めた。

経過：単純ヘルペス脳炎と診断し第7病日よりAciclovirを第7-20病日まで750mg/日投与し、ひき続き第21-29病日までVidarabine600mg/日をおこなった。これにより第10病日には平熱となり、第12病日には意識はJCSにてI-1と改善を認めた。第22病日の脳波で徐波は消失し、10-11Hzの $\alpha$ 波の出現を認めほぼ正常化した。またペア血清にて第6病日HSE-IgG(EIA) 1.34、第29病日HSE-IgG(EIA) 12.8と有意な上昇をみた。第29病日の髄液で蛋白は122mg/dlと高値だったが、細胞数23/ $\mu$ lと改善し、臨床的にも視空間失認を残すのみとなり第31病日に軽快退院した。

症例2：65歳 男性

主訴：発熱、全身痙攣発作

現病歴：64歳時に非ホジキンリンパ腫と当院血液内科で診断され、THP-COP療法をうけ外来でetoposide内服していた。■年3月に肝機能障害を指摘されEBウイルス感染(初感染パターン)と診断されたが経過は比較的順調だった。■年4月11日に38℃の発熱、またこのころより口数がへり、4月14日右顔面から始まる全身痙攣が出現し当科を受診した。

入院時現症：体温38℃、意識はJCSII-20、高度の頸部硬直とTodd's palsyと考えられる右顔面麻痺を含む右片麻痺を認めた。腱反射は全般性に低下していた。

検査所見：検血、検尿、検便異常なく、生化学検査では総蛋白5.8g/dl、LDH 376IU/ml、CRP 0.3、可溶性IL-2R 500と異常を認めなかった。第4病日の髄液検査では細胞数2/ $\mu$ l、蛋白38mg/dlと正常、糖は86mg/dl(血糖値224mg/dl)と低下していた。細菌培養、結核菌PCR、クリプトコッカス抗原はいずれも陰性だったが、HSV DNA-PCR (type1) が陽性だった。第4病

分が著明に増強された。(図4) T1強調Gd造影冠状断では、海馬にも造影効果がみられた。(図5)

図3.第23病日のFLAIR画像

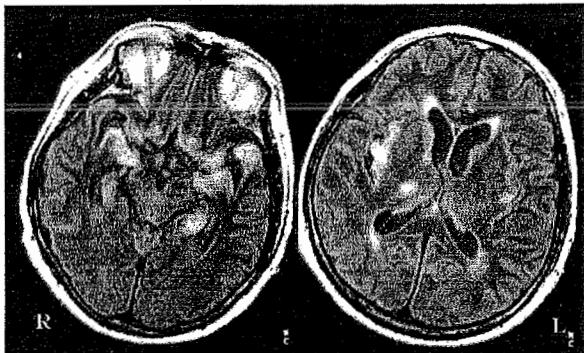


図4. 第23病日のT1強調(左),  
T1造影(右)画像

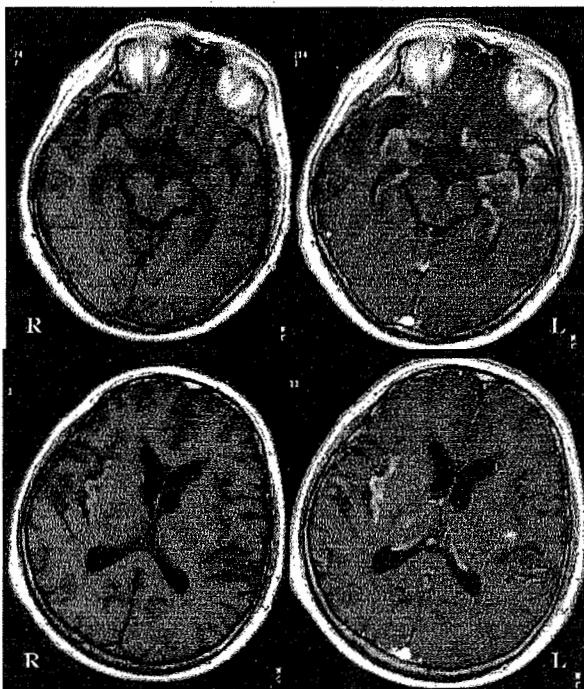
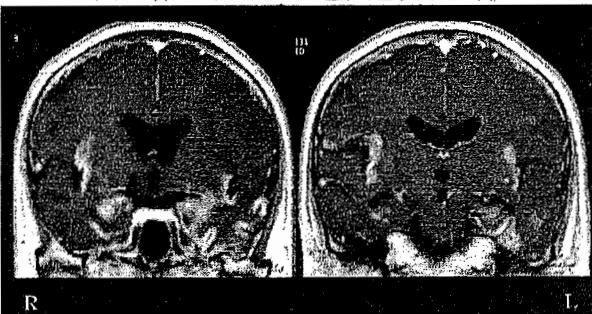


図5. 第23病日のT1造影冠状断画像



## 考察

MRIで大脳皮質に限局した造影効果を認めた単純ヘルペス脳炎例は、我々が検索し得た限りでは、6例報告されていた<sup>1-6</sup>。これらの症例では、側頭葉内側面・前頭葉内側面といった辺縁系が多く造影されていた。本症例は、第3病日のMRIよりも、第23病日の方が造影効果は顕著であった。これらの報告例でも大部分が第12病日以降に造影効果がみられていることと一致する。

単純ヘルペス脳炎では病巣部に出血と壊死の生ずることが知られているが、造影効果が比較的遅発性に認められるのは、出血・壊死部や炎症部に接して血管増生が生じたり、病変の進展に伴って BBB が破壊されていくためと推測される。

## 文献

- 1) 廣西昌也, 多田穰治, 並河正 : MRI Gd増強法により病変部位が同定された単純ヘルペス脳炎の1例. 臨床神経30 : 1099-1103, 1990
- 2) Schmidbauer M, Podreka I, Wimberger D, Oder W, Koch G, Wenger S, Goldenberg G, Asenbaum S, Deecke L: SPECT and MR imaging in herpes simplex encephalitis. J Comp Ass Tomogr 15:811-815, 1991
- 3) Demaerel Ph, Wilms G, Robberecht W, Johannik, Van Hecke P, Carton H, Baert A.L: MRI of herpes simplex encephalitis. Neuroradiology 34:490-493, 1992
- 4) 西村由紀子, 佐々部富士男, 望月得郎, 根木清, 森松光紀 : 単純ヘルペス脳炎の1例. 神經内科45 : 331-334, 1996
- 5) 藤本伸, 上山秀嗣, 三宮邦裕, 熊本俊秀, 津田富康 : 興味ある造影MRI所見を呈した単純ヘルペス脳炎. 神經内科47 : 303-305, 1997
- 6) 田島康敬, 磯西克佳, 柏葉武, 田代邦雄 : 単純ヘルペス脳炎におけるMRI,SPECT,<sup>1</sup>H-MRS所見の経時的变化. 脳神経50 : 1023-1027, 1998

日の頭部MRIではT1強調画像では異常なかったが、T2強調、FLAIR画像で左側頭葉の一部に高信号域の異常を認めた。第5病日の脳波は左側頭葉で徐波化が目立ち棘波の出現もみた。

経過：単純ヘルペス脳炎と診断しAciclovirを第4-18病日まで1000mg/日投与した。順調に軽快し第7病日には平熱となり、第11病日の髄液検査で細胞数84/ $\mu$ l、蛋白136mg/dlと異常が明らかになったが、第12病日には意識もほぼ正常となった。第16病日の髄液で細胞数15/ $\mu$ lと改善し、第22病日の脳波で徐波は消失し、10-11Hzの $\alpha$ 波の出現も認めほぼ正常化した。第40病日に軽度の短期記憶の障害を残すのみとなり軽快退院した。

#### 考察

免疫抑制患者に合併した単純ヘルペス脳炎の特徴として亜急性、慢性の経過を呈する点、髄液增多を示さず抗体価の上昇も軽度であるなどの2点がある。

Levyら<sup>1)</sup>はAIDSを中心とした免疫抑制患者の中でHSEを合併した8例を記載している。典型的な急性の経過で治療によく反応した全身性リンパ節症の2例、亜急性に経過したAIDSの2例、慢性の神経症状を呈したAIDSとHodgkin病の各1例、神経症状なく剖検でHSVが分離培養されたAIDSの2例である。以上から、免疫抑制患者でのHSEは亜急性、慢性の経過を呈し易いことを指摘している。本邦の江島ら<sup>2)</sup>はMDSに合併したHSEの慢性例を報告し、慢性化の一因として現疾患に伴う免疫能低下の関与の可能性を指摘している。

症例1は難治性に移行しつつある多発性骨髄腫で、これまで4回の化学療法をうけており、一方、症例2はetoposide投与中でHSEの1ヶ月前にヘルペスウイルス群であるEBV感染をおこしていることから、2例とも免疫抑制状態にあったといえるが、症例1,2は発症、経過ともHSEとして典型的だった。症例2では髄液の異常に先行して頭部MRIにて所見を認め、早期診断に特に有用であった。

#### まとめ

血液疾患に合併したHSEの2例を報告した。免疫抑制患者で単純ヘルペス脳炎を発症場合、非典型的な経過をとる報告もあるが、本例は典型的であり早期診断、治療により予後は良好だった。

#### 文献

1. Levy Robert M, Bredsen Dale E, Rosenblum Mark L : Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) : Experience at UCSF and review of the literature. J.Neurosurg 62:475-495,1985
2. 江島光彦, 田中久恵, 植田美加, 太田宏平, 丸山勝一：骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome ; MDS）を合併し慢性経過をたどった単純ヘルペス脳炎の1例. 臨床神経 : 3 246-249.1994

# 演題番号 A - 3

## MRIで辺縁系大脳皮質に限局した造影効果を認めた 単純ヘルペス脳炎の1例

鳩崎晴雄、稻葉利敬、栗原秀樹、森田光哉、滝山嘉久、中野今治  
自治医科大学神経内科

### はじめに

単純ヘルペス脳炎の多くは一側あるいは両側の側頭葉、前頭葉眼窓面、大脳辺縁系を好発部位とする。MRIはCTよりも早期にこれらの病変を捉えることが出来、ヘルペス脳炎の第1選択の画像診断として定着している。特にT2強調・FLAIR画像は早期診断に有用である。一方、単純ヘルペス脳炎の造影MRIの報告は少なく、大脳皮質に限局して造影効果を示した例は稀である。

今回、我々は、辺縁系大脳皮質に限局して造影効果を示した単純ヘルペス脳炎の症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

### 症例

症例：60歳男性。

主訴：発熱・意識障害・不穏。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：■年1月15日より38℃の発熱、食欲低下を認めた。1月16日意識レベルが低下し、意味不明の言動が出現、意志疎通が出来なくなり近医へ入院した。夜間不穏もあった。髄液検査で単核球優位の細胞增多を認めたため、脳炎が疑われ、1月17日（第3病日）当院に転入院となった。

入院時現症：体温は39.5℃、意識はJCSで3、不穏・項部硬直を認めた。

検査所見：血液検査で白血球17500/ $\mu$ lと增多を認めた。髄液検査は細胞数117/ $\mu$ l(mono94, seg23)と単核球優位の細胞增多を認めた。蛋白は43mg/dl、糖は129mg/dl(同時血糖213mg/dl)であった。脳波は大部分がθ～δ波で、α波は少量であった。

入院時第3病日のMRIでは、FLAIRで両側側頭葉内側・前頭葉眼窓面・島皮質・右視床にhigh intensity areaを認めた。（図1）T1造影では、脳実質には明らかな造影効果は見られなかった。（図2）

入院後経過：治療としてアシクロビル1500mg/日を10日間投与したところ、意識レベルは軽度改善し、解熱傾向となった。第7病日の髄液は32/ $\mu$ l(monoのみ)と改善した。ところが第14病日より再

図1. 第3病日のFLAIR画像

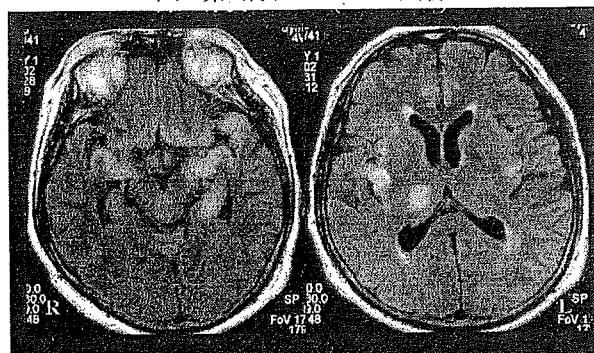
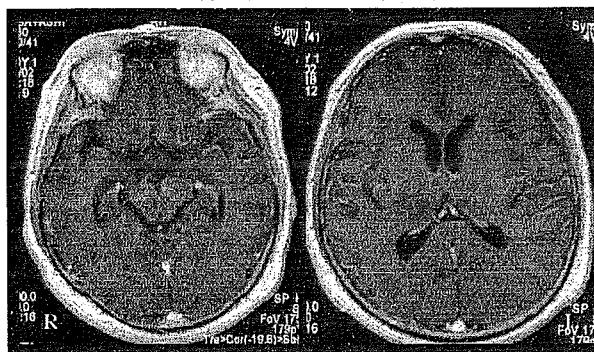


図2. 第3病日のT1造影画像



び発熱し、髄液細胞数が164/ $\mu$ l(mono156,poly8)と上昇したため、アシクロビル1500mg/日を再開した。しかし解熱せず、第21病日の髄液検査で細胞数の低下があまり認められなかつたため、ビダラビン600mg/日に変更した。徐々に解熱し、髄液細胞数も減少した。

第2病日と第21病日の髄液で単純ヘルペスIgG抗体価が陰性から21000titerと有意の上昇を認めた。

第23病日のMRI・FLAIR画像では、両側頭葉内側・前頭葉眼窓面・両側島回、右視床のhigh intensity areaを認めるも、右視床のhigh intensity areaはやや縮小していた。（図3）T1強調画像では、両側頭葉内側・前頭葉眼窓面・両島回皮質に淡いhigh intensity areaが認められ、Gd造影で、それらの部

# 演題番号 A - 4

## 単純ヘルペス脳炎成人例の急性期における免疫グロブリン療法併用の有用性の検討

日本大学医学部 内科学講座 神経内科部門\*, 同 衛生学\*\*

亀井 聰\*, 塩田宏嗣\*, 水谷智彦\*, 平柳 要\*\*

### 目的

単純ヘルペス脳炎(HSVE)成人例における免疫グロブリン療法併用の有用性について評価する。

### 対象

対象は、日大神経内科とその関連施設に入院したHSVE26例である。対象例は全例、抗HSV抗体の髄腔内抗体産生を確認し、さらに髄液を用いたPCR法または化学発光法にて陽性を確認し、病因診断を行った。なお、全例アシクロビルにて10日から14日間治療していた。

### 方法

本症における免疫グロブリン療法併用の有用性を以下の3項にて検討した。なお、転帰の評価は、過去の報告<sup>1)</sup>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。

### (1)群間比較

急性期にアシクロビル使用下に免疫グロブリンを併用した群(併用群)と非併用群とに群別し、両群で転帰を比較した。さらに、両群の転帰影響要因として、年齢、アシクロビル開始時の病日、および意識障害の程度(Glasgow coma scale;GCS)について評価した。なお、比較検討は、Mann-WhitneyのU検定とFisher's exact probability testにて行った。

### (2)多変量解析

多変量ロジスティック解析による転帰影響要因の解析から免疫グロブリン併用の有用性を評価した。用いた解析方法は、転帰を従属因子(Y;Y01=良好,Y10=不良)、免疫グロブリン併用の有無を含む各種転帰影響要因を独立因子として、多変量ロジスティック解析(multivariable logistic regression analysis ; The SAS System release 6.12, SAS Inc. NC, USA)にて検討した。

### (3)免疫グロブリン併用群の治療実態

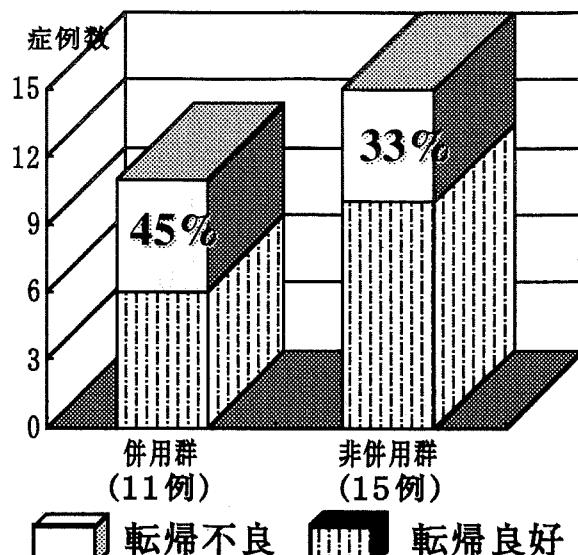
対象例における免疫グロブリンの治療実態として、①免疫グロブリン併用の使用頻度、②1日あたりの投与量、③総投与量、および④使用期間について検討した。

### 結果

#### (1)群間比較結果

①免疫グロブリン併用群と非併用群の転帰の比較(図1参照)：

図1.免疫グロブリン併用群と非併用群の転帰の比較



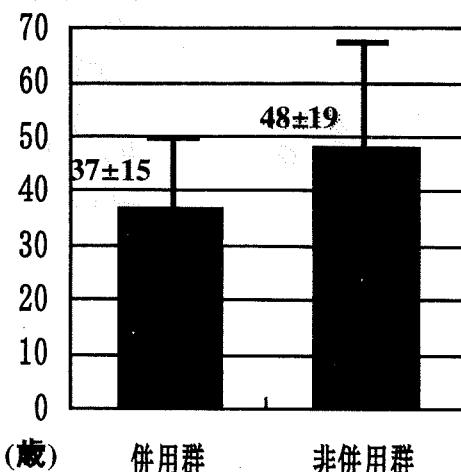
転帰不良率は、併用群では11例中5例の45%，非併用群では15例中5例の33%で、両群に有意差はなかったが、併用群でやや高い値であった。しかし、転帰に影響を与える要因が異なった場合、両群を単純に比較することは出来ない。従って、両群の転帰影響要因の比較をおこなった。

#### ②免疫グロブリン併用群と非併用群の転帰影響要因の比較:

##### ①発症年齢(図2参照)

発症年齢の平均土標準偏差は、免疫グロブリン併用群で36.6±14.7歳、非併用群48.3±19.2歳で、両群に有意差はなかった。

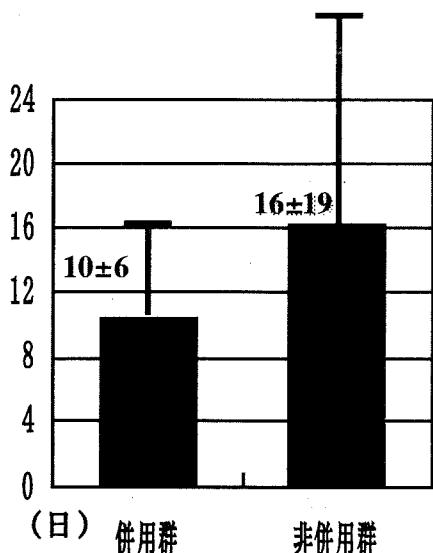
図2.免疫グロブリン併用群と非併用群の発症年齢の比較



②アシクロビル開始病日(図3参照)

アシクロビル開始病日の平均土標準偏差は、併用群 $10.3 \pm 6.3$ 日、非併用群 $16.2 \pm 19.0$ 日で、両群に有意差はなかった。

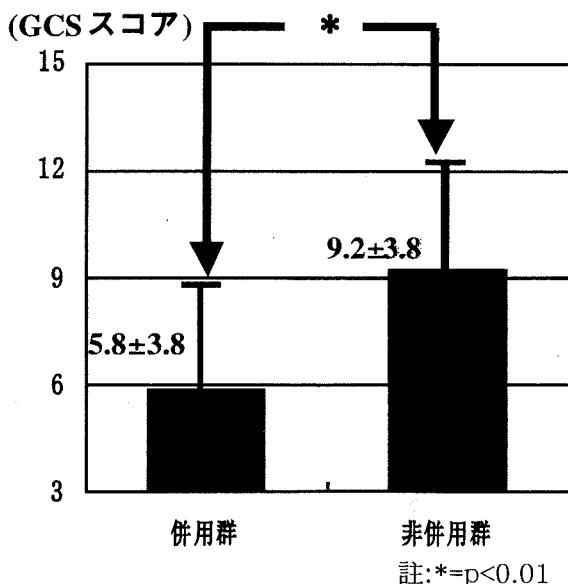
図3.免疫グロブリン併用群と非併用群の抗ウイルス薬開始病日の比較



③抗ウイルス薬開始時の意識障害の程度(GCS)(図4参照)

GCSスコアの平均土標準偏差は、併用群 $5.8 \pm 3.8$ 点、非併用群 $9.2 \pm 3.8$ 点を示し、有意( $p=0.007$ )に併用群で重篤であった。

図4.免疫グロブリン併用群と非併用群の抗ウイルス薬開始時の意識障害の程度の比較



(2)多変量解析結果

免疫グロブリン併用の有無は、有意な転帰影響要因ではなく、しかも得られたOdd比は1.010と、併用と非併用の間で差を認めなかつた。

(3)免疫グロブリン併用の治療実態

①免疫グロブリン併用の使用頻度：

26例中11例の42%であった。

②1日あたりの投与量：

2.5~7.5 g/日であった。

③総投与量：

7.5~45.0 g であり、総投与量の平均 土標準偏差は $16.8 \pm 10.3$  g であった。対象例の多くは総投与量が7.5~17.5 g であった。

④使用期間：

3日~13日間であり、使用期間の平均土 標準偏差は $4.7 \pm 2.9$ 日間であった。

考察

HSVEの死亡率は、アシクロビルの導入により低下した。しかし、アシクロビルなど有効な抗ウイルス薬が使用されている現在でも、未だ約40~60%の患者が後遺症により正常な生活へ復帰できないでいる<sup>2,3)</sup>。このことは、本症の治療は未だ満足できる状況ではないことを示している。このような現況から、HSVEに対するより一層の有効な治療法の開発が望まれている。このような背景において、今回、HSVEの急性期の治療におけるアシクロビル使用下での免疫グロブリン療法併用の有効性について検討した。実際、HSVEの治療では、免疫グロブリンを併用する場合もあるが、その有用性についての検討は、未だ報告はなされていない。今回の自験例の検討から、免疫グロブリンは、意識障害が重篤な症例に用いられていた状況が示唆された。しかし、HSVEの転帰からみた解析では、今回の治療実態で示された量では、少なくとも免疫グロブリンの有用性は認められなかった。

結論

(1)HSVE成人例26例を対象に、本症の急性期における、免疫グロブリンの併用療法について有用性を評価した。

(2)意識障害が重篤な症例で併用されていたが、本薬の有用性は確認できなかった。

文献

- Whitley RJ, et al . Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. New Engl J Med 314: 144-149, 1986.
- Sköldenberg B, et al . Aciclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Lancet II: 707-711, 1984.
- Whitley RJ, et al . Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. JAMA 262: 234-239, 1989.

## 演題番号 A - 5

骨髓移植後に HHV-7 再活性化による中枢神経系合併症を示した 1 例

藤田保健衛生大学小児科、国立名古屋病院小児科\*、名古屋大学病態研究  
ウイルス感染\*

○秋元史帆、浅野喜造、吉田 潤\*、吉川哲史\*

【目的】HHV-7 は、初感染時に中枢神経系合併症を来すことが報告されている。しかし、骨髓移植時の再活性化、ならびにそれに伴う病態については十分に解明されていない。今回我々は、骨髓移植後に HHV-7 再活性化によると思われる中枢神経系合併症をきたした症例を経験したので報告する。

【症例】9 歳男児。■■■年 9 月 ALL 発症。■■■年 7 月に治療終了し、その後完解を維持していた。■■■年 10 月、嘔吐と痙攣が出現し国立名古屋病院を受診。ALL の中枢神経および骨髄再発のため再完解導入を施行した。その後、■■■年 2 月 13 日、HLA 一致同胞（弟）より同種骨髓移植を実施した。

【経過および結果】移植後 day 10 から嘔吐、day 26 から発熱出現、さらに day 34 頃から激しい頭痛を訴えたため、頭部 MRI を施行したところ T<sub>2</sub> 強調画像で左側脳質後角～三角部の拡張と、その周囲に高信号域を認めた。day 41 に髄液検査にて軽度の髄膜炎を合併していた。保存的治療のみで髄膜炎は軽快したが、day 54 より視力障害が出現し、眼底検査の結果視神経炎と診断。パルス療法にて視力は順調に回復した。ウイルス学的検査の結果、症状出現時期に一致して血清 HHV-6、7 抗体価の有意な上昇を認め、day 41 の髄液中 HHV-7 DNA が陽性、HHV-6 DNA は陰性であった。また、varicella-zoster virus、cytomegalovirus、herpes simplex virus についても抗体価を測定したが、いずれも有意な抗体上昇は認めなかった。

【考察および結語】骨髓移植患者における HHV-6 感染については感染の頻度、時期とも明らかにされており、脳炎・脳症など中枢神経系合併症への関与も報告されている。一方、HHV-7 に関しては未だ報告も少なく、感染時期、頻度についてもはっきりしていない。今回、同種骨髓移植後、髄膜炎と視神経炎を合併した症例において、症状出現時期に一致して血清 HHV-7 抗体価の有意な上昇を認め、髄液より HHV-7 DNA が検出された。本患児の中枢神経系合併症の原因として、HHV-7 再活性化の可能性が高いと考えられた。今回の症例は、骨髓移植患者における中枢神経合併症と HHV-7 との関連性を示す貴重な報告であり、今後類似症例を経験した際には HHV-7 関与の可能性も考慮する必要があると思われる。

# 演題番号 A - 6

EB ウィルス関連 primary leptomeningeal B cell lymphoma の 1 例

武田義弘, 中嶋秀人, 藤村智恵子, 仁科拓也, 上原秀明, 福田和浩,  
古玉大介, 杉野正一, 木村文治, 花房俊昭, 池本敏行\*

大阪医科大学第 1 内科, 同中央検査部\*

## 目的

中枢神経の悪性リンパ腫として脳脊髄実質内に腫瘍がなく髄腔播種する例は稀である。EBウイルスと各種癌との関連が認められているが、我々はEBウイルス関連 primary leptomeningeal B cell lymphomaの1例を経験したので報告する。

## 症例

症例は 73 歳女性。主訴は下肢の筋力低下。既往歴に虫垂炎と白内障の手術あり。現病歴は [■] 年 9 月転倒を機に杖歩行、つたい歩き状態であったが、[■] 年 12 月上旬より下肢筋力低下が増悪。12 月 4 日起立・立位保持不能となり、12 月 12 日近医入院。ミエロ CT にて馬尾腫大を認め(図 1C)、[■] 年 1 月 11 日日本学に転院。入院時現症。身長 145 cm, 体重 45 kg, 血圧 126/86, 発熱なく表在リソバ<sup>®</sup>節触知せず。神経学的所見では、意識清明で、脳神経系異常認なし

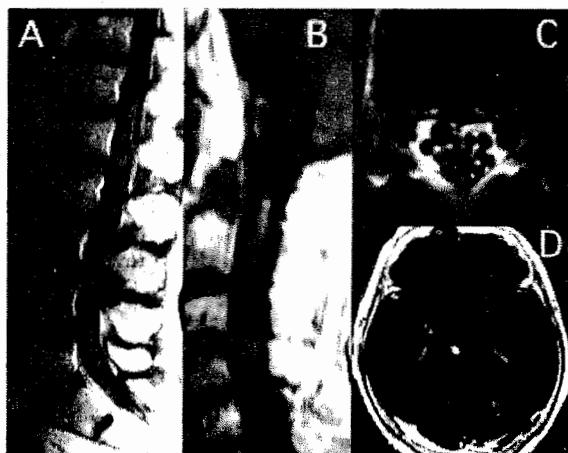
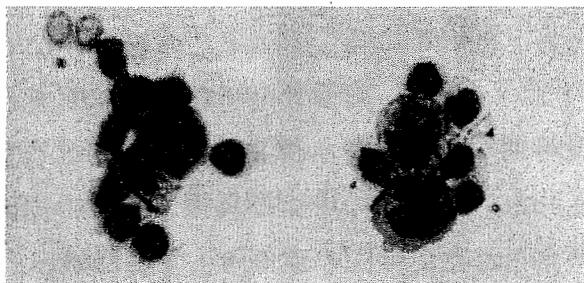


図 1. (A) 腰髄 MRI・T1WIGd. (B) 頸髄 MRI・T1WIGd.  
(C) ミエロ CT. (D) 頭部 MRI・T1WIGd.

運動系では MMT 上肢 4, 下肢 3~4 で自力歩行不能、筋萎縮認めなかつた。感覚系では両側足底部に異常知覚と振動覚の軽度低下を認めた。深部腱反射は両下肢低下、病的反射は陰性。両側に Lasegue 徴候陽性で、項部硬直は陰性。入院時の腰髄 MRI では一部の馬尾が T2 強調画像にて高信号を呈し、ガドリニウムの増強効果を認めた(図 1A)。また頸髄 MRI では頸髄背側部に(図 1B)、頭部 MRI では中脳腹側部にガドリニウム増強効果を示す結節像を認めた(図 1D)。血液生化学所見では軽度の貧血と低タンパク血症以外異常を認めず。髄液検査では細胞数 223/mm<sup>3</sup>(単核球 100%), 蛋白 292 mg/dl, 糖 46 mg/dl, IgG index 0.86。髄液中 sIL-2 レセプターは 3910 U/ml と高値を示した。ウイルス抗体、細菌培養、結核菌検査、胸部・腹部 CT 検査では異常を認めなかつた。入院時、脊髄炎・脊髄症を考え抗ウイルス剤とステロイドの投与を行うも両下肢麻痺は改善なく、入院 1 ヶ月後には右動眼神經麻痺、右上肢の麻痺が出現した。経過中、髄液細胞中に円形、または分葉やくびれを有する核の多様



な形態を示す大型異形細胞が出現した(図 2)。  
フローサイトメトリーで表面抗原を解析したと

図 2. 髄液細胞像

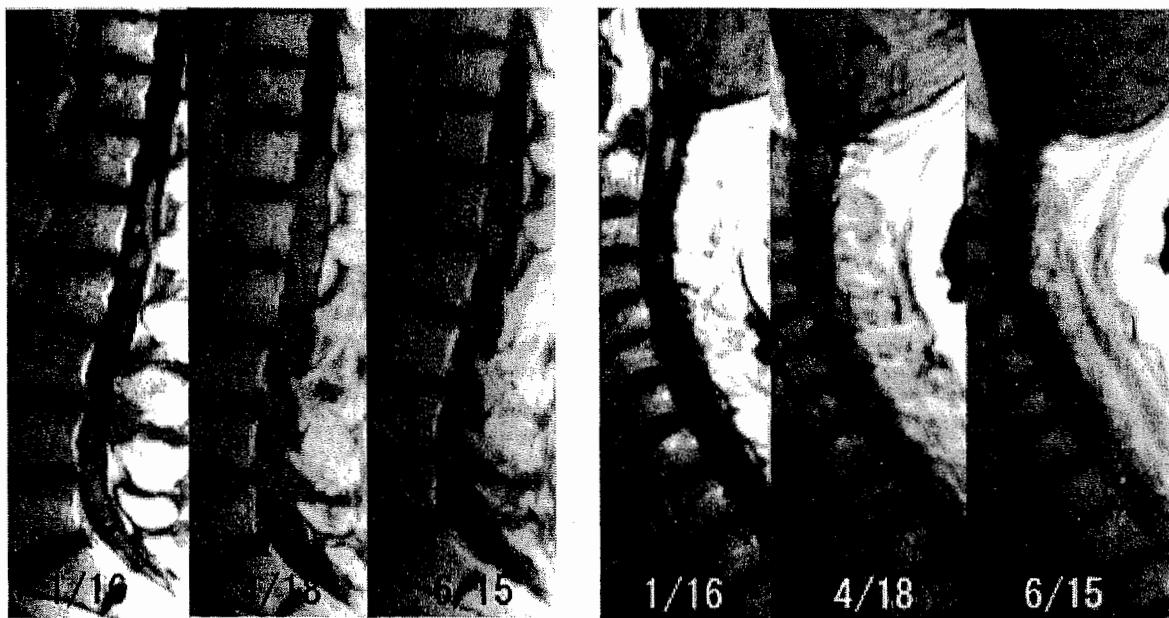


図3. MRI・T1WIGd-DTPAの経過. (左) 腰髄. (右) 頸髄

ころ髄液細胞中の90%は正常のT細胞、残り10%はB細胞のマーカーCD19を陽性とする大型異型細胞で、これらの細胞のすべてが表面免疫グロブリンとしてL鎖 $\kappa$ を有していた。さらにPCR法で免疫グロブリンH鎖の遺伝子再構成を確認しB cell malignant lymphomaと診断。MRI上の馬尾病変と多発結節像は髄膜播種と考えられた。MTXの全身化学療法を開始し、4月18日化学療法前に腫瘍像を呈した馬尾病変は、メソトレキセート(MTX)3クール終了後に縮小を認め、頸髄病変も同様に腫瘍の縮小した(図3)が、その後、感染症の合併により死亡した。剖検所見：馬尾に出血を伴う黄色を呈する腫瘍を認め、腫瘍部は異形成を有するリンパ球から構成されていた。腫瘍細胞はLCA陽性、L26陽性、UCHL-1陰性よりB cellタイプと判明し、中枢神経系以外にはlymphoma cellは確認されず、primary leptomeningeal lymphomaと診断された。また馬尾腫瘍病変よりDNAを抽出しPCR法を行ったところEBV DNAが検出された。

#### 考案

leptomeningeal lymphomaは希で、大半はB細胞性である。MRI上Gd増強効果を示す腫瘍病変が多いが、本例の様な神経肥厚を示すものは希

である。既報例の診断は生検や剖検など病理組織によるが、本例では細胞表面マーカーと遺伝子再構成の解析にて診断できたことが興味深い。

近年、EBVと種々の腫瘍性疾患との関連が確認されている。免疫不全状態では悪性リンパ腫が好発し、本邦ではAIDS患者にみられる悪性リンパ腫の90%にEBV感染が確認されている。本例のような健常免疫者に発症したEBV関連primary leptomeningeal lymphomaの報告はないが、正常免疫者に生じるEBV関連リンパ腫として膿胸関連リンパ腫や鼻腔リンパ腫も知られるようになり、今後、神経疾患領域においても注目されると考える。

#### 文献

- Wilkening A, et al. Unusual presentation of a primary spinal Burkitt's lymphoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70: 794. 2001
- Giobbia M, et al. Primary EBV-associated cauda equina lymphoma. J Neurol 246: 739. 1999
- Lachance DH, et al. Primary leptomeningeal lymphoma: report of 9 cases, diagnosis with immunocytochemical analysis, and review of literature. Neurology 41: 95. 1991

## 演題番号 A-7

### Varicella-Zoster Virus 髄膜脳炎を契機に発症したと考えられた 白質脳症の 65 歳男性例

東京慈恵会医科大学 神経内科、神経病理\*

○伊藤保彦、河野優、松井和隆、福田隆浩\*、本田英比古、井上聖啓

[目的] Varicella-Zoster Virus (以下 VZV) 髄膜脳炎が契機となり、白質脳症を発症したと考えられた 65 歳男性の一剖検例を経験したので報告する。

[症例] ■■■年 1 月 24 日に嘔気、頭部全体がズキズキとする頭痛が出現。26 日には不穏と頭痛の増悪を認め、当科救急受診した。翌 27 日に 37.7°C の発熱と髄液細胞数（以下 CC） $289/\mu\text{l}$ （単核球  $217/\mu\text{l}$ ）、髄液蛋白（以下 prot） $171\text{ mg/dl}$  と上昇を認め、ウイルス性髄膜脳炎疑いで入院となった。入院時の頭部 MRI では白質に軽度の leukoaraiosis を認める以外は特記すべき異常は認めなかった。

Acyclovir 1500mg/日、PAPM/BP 1g/日を投与した。症状軽快し、入院第 8 日目に退院となった。3 月末頃より公衆浴場で他人の服を着てしまうなどの異常行動が出現。この時外来での HDS-R は 16 点であった。また頭部 MRI で白質の異常信号域が増悪傾向を認めた。5 月 17 日には強直一間代性痙攣が出現、精査目的で入院となった。神経学的には痴呆以外は明らかな巢状病変は認めなかった。髄液所見は CC  $20/\mu\text{l}$ （単核球  $19/\mu\text{l}$ ）、prot  $52\text{ mg/dl}$ 、髄液 VZV-PCR は陰性であった。脳波では 8~9Hz の slow α 波および 2~3Hz の δ 波を認めた。髄液所見は改善しているにもかかわらず、痴呆症状は進行し 7 月には HDS-R が 5 点まで低下、さらに痙攣発作も出現した。各種検索を行うも白質脳症の原因は不明であった。経過中に抗 VZV 抗体

(CF)128 倍と一峰性に上昇していたことに着目し、7 月 30 日から Acyclovir 1500mg/日を 21 日間投与したところ、臨床症状（HDS-R15 点）および画像所見の改善傾向（図 1, 2）を認めた。しかしその後、誤嚥性肺炎を繰り返し、全身状態は悪化、12 月 31 日に永眠された。神経病理所見では脳重量  $1360\text{ g}$ 、側脳室周囲および大脳皮質下白質、橋底部に小梗塞巣が広範に存在。動脈硬化性変化を伴う血管内腔狭窄や fibrinoid necrosis を認めた。老人性変化は、極軽度であった。また明らかな核内封入体は認められなかった。

[考察・結論] 本症例の特徴は、1) 病初期はウイルス抗体価の推移から VZV 髄膜脳炎であった。2) 約 2 カ月後より痴呆症状、痙攣発作などの進行性脳症を呈した。3) 画像所見では広範な白質病変を認めた。4) Acyclovir 投与によって臨床症状、画像所見の一過性の改善を認めた。5) 病理所見は髄質血管系の虚血性変化が主体で、細動脈血管壁の肥厚を認めたことである。VZV vasculopathy を示唆した過去の報告では、带状疱疹後や VZV 感染後に大血管および小血管に病変を認めている。1994 年 Gray らは AIDS における中枢神経系 VZV 感染について検討し、11 例中 4 例に Vasculopathy をきたしたと報告した。次いで 1995 年に Amile-Leford らは 6 例の VZV 脳炎の Vasculopathy について検討し、その特徴を精神症状と神経脱落症状が数週間から数ヶ月の経

過で進行し、大小血管領域の虚血と脱髄が主体であるとした。いずれの症例も通常高齢者か、基礎疾患があり免疫不全状態にある場合がほとんどであった。本症例は既往歴に食道癌があるが、剖検所見では悪性所見は認めず、明らかな免疫不全の状態は経過中見出せなかつた。しかしAcyclovir投与によって臨床症状と画像所見の一過性の改善を認めたことから、本症例においてVZV感染が白質病変の増悪に関与していた可能性が示唆された。

1995;37:784-790

#### 参考文献

- 1) Fukumoto S, et al. Subarachnoid hemorrhage and granulomatous angiitis of the basilar artery demonstration of the varicella-zoster virus in the basilar artery lesions. *Stroke* 1986; 17: 1024 - 1028
- 2) Hilt DC, et al. Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angiitis: diagnosis and management approaches. *Ann Neurol.* 1983;14:543-553
- 3) Horen B, et al. Multifocal varicella-zoster virus leukoencephalitis temporally remote from herpes zoster. *Ann Neurol.* 1981;9:251-266
- 4) Morgello F, et al. Varicella-zoster virus leukoencephalitis and cerebral vasculopathy. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:173-177
- 5) Gray P, et al. Varicella-zoster virus infection of the central nervous system in the acquired immune deficiency syndrome. *Brain* 1994; 117:987-999
- 6) Amile-Leford C, et al. The Vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. *Ann Neurol*

図1

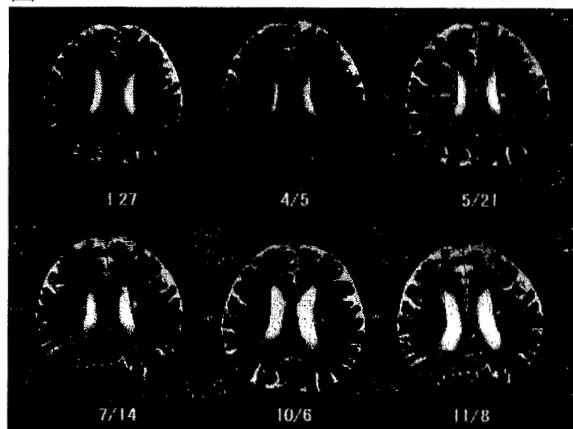
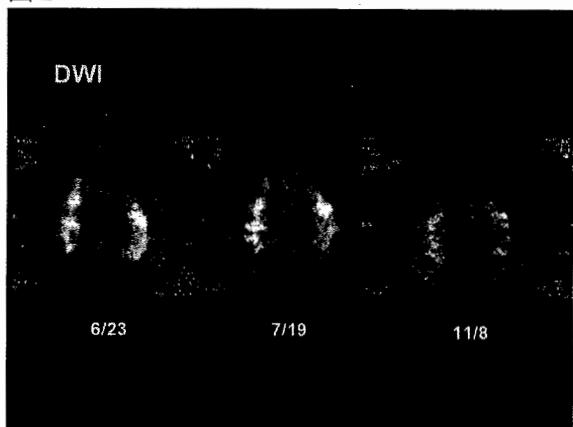


図2



## 演題番号 A - 8

### 伝導ブロックと興味ある画像所見を呈した帶状疱疹ニューロパチー

川崎医科大学神経内科

○芝崎 謙作, 宮崎 裕子, 市川 弥生子, 黒川 勝己

大沢 裕, 村上 龍文, 砂田 芳秀

[目的] 今回我々は伝導ブロックと興味あるMRI所見を呈し、ステロイド治療が奏功した帶状疱疹後の上肢のmotor neuropathyの症例を経験したので報告する。

[症例] 64歳女性。既往歴：■年慢性骨髓性白血病、現在も内服加療中。現病歴：■年12月16日右示指が腫脹。翌朝より右肩から手掌にかけ自発痛を伴う紅斑・水疱が出現。帯状疱疹と診断されアシクロビルを静注された。

■年1月初旬より右上肢の脱力が出現し、徐々に症状が悪化し3月16日当科へ入院。現症：右C6・7皮膚分節にほぼ一致して色素沈着斑あり。神経学的所見：MMTは右上肢にC5～8筋節に一致しない筋力低下あり。入院時検査：WBC 3800/ $\mu$ l、CRP 4.9 mg/dl、赤沈 75 mm(1時間値)、抗核抗体(-)、P-ANCA(-)。血清VZV抗体価(EIA)はIgM(-)、IgG(+)。髄液検査は細胞数 1/mm<sup>3</sup>、蛋白 19 mg/dl、IgG index 0.5。NCSでは右正中神經 inching 法で前腕部を中心に伝導ブロックを、橈骨神經 inching 法で肘部から腕神經叢の間での伝導ブロックを認めた(図左)。針筋電図で上腕三頭筋にactive neurogenic changeを認め、橈骨神經溝一腕神經叢間での障害が示唆された。右前腕部MRIで指屈筋腱群周囲の軟部組織に炎症所見を認めた。

[経過] 入院後、PSL(30mg/日)の内服にて伝導ブロックは解除され(図右)、MRIでの炎症所見は改善した。

[考察・結論] 本例は慢性骨髓性白血病による免疫能低下が背景にあり、後根神經節レベルで再活性化を起こし皮膚症状、感覺障害を生じた後、末梢運動神經に障害部位が移行し伝導ブロックを呈したと推測された。帯状疱疹によるsegmental zoster paresis、polyneuritis、

Guillain Barre syndrome、brachial plexus neuritisの報告はあるが、本例のようにmononeuritis multiplexを呈し、伝導ブロックが確認された帯状疱疹ニューロパチーの報告例はなく大変貴重な症例と考えた。

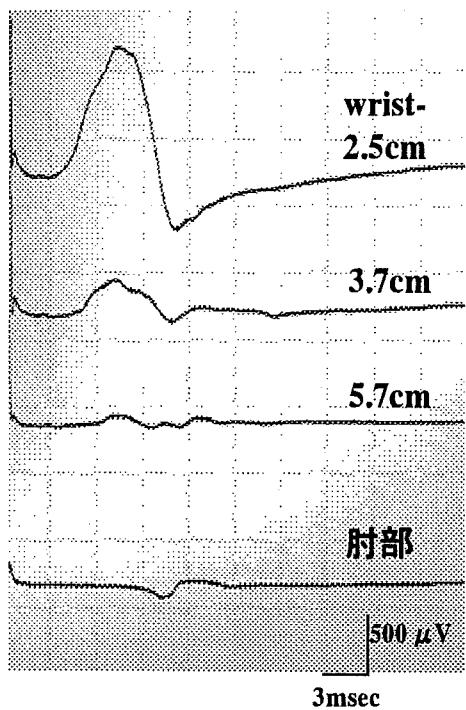
#### 文献

- 1)George M : Segmental zoster paresis. an electrophysiologcal study. Muscle & Nerve 19 : 784-786, 1996
- 2)Dayan A.D. , Ogul E., Graveson G.S. : Polyneuritis and herpes zoster. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 35 : 170-175, 1972
- 3)大竹 敏之, 小森 哲夫, 廣瀬 和彦, 田邊 等: 腕神經叢炎を示した帯状疱疹ウイルスによる単麻痺の1例. 臨床神經 31 : 1245-1247, 1991

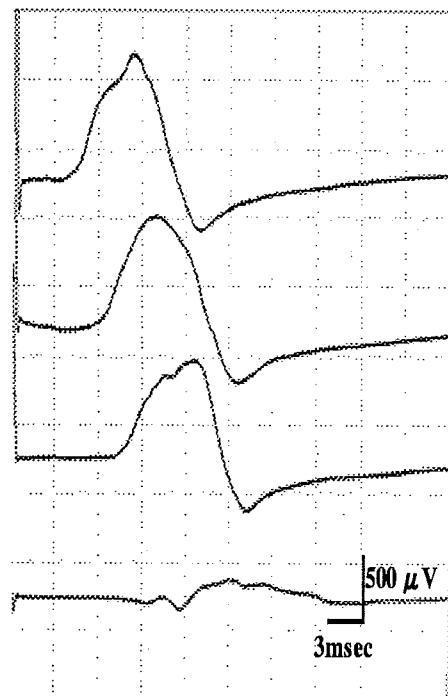
図

正中神経インチング法

入院時

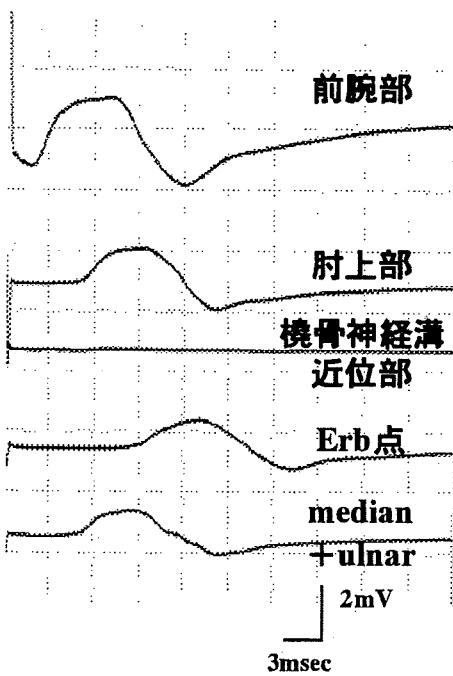


治療後 (PSL30mg／日)

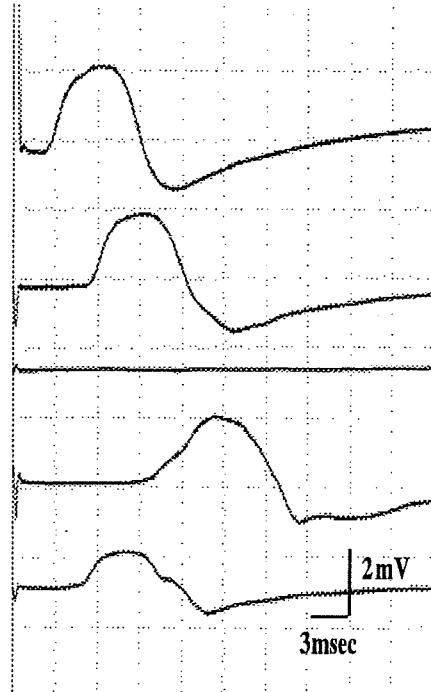


橈骨神経インチング法

入院時



治療後 (PSL30mg／日)



# 演題番号 A - 9

## ロタウイルス感染に伴う痙攣における血清中ならびに 髄液中 NO<sub>x</sub>

東京医科大学小児科, \*同薬理学教室

河島尚志, 稲毛祐基子, 柏木保代, 山田直人, 荻原正明, 武隈孝治,  
星加明徳, 渡辺泰雄\*

[目的]NOはフリーラジカルのひとつで、もともとは血管平滑筋弛緩因子として同定されたが、その後多くの研究から高濃度では酸素と反応し、peroxynitrite;ONOO<sup>-</sup>となりDNA障害をおこすことが知られている<sup>1)</sup>。また、化膿性髄膜炎において、髄液中のTNF- $\alpha$ と比例して上昇することが知られ、NOが脳組織の障害を起こすことが推測されている<sup>2)</sup>。無菌性髄膜炎においては髄液中のNO<sub>x</sub>は上昇しないことが報告されているが、各種のウイルス性脳炎でのNO<sub>x</sub>についての詳細な報告はない。我々はすでにインフルエンザ脳症の重症例においてNO<sub>x</sub>が高値をとることを報告してきた<sup>3)</sup>。その際に他の脳炎や脳症患者のNO<sub>x</sub>を測定したところ、ロタウイルス感染に伴う痙攣において異常高値をとるものが多いことが知れた。ロタウイルス感染に伴う痙攣は一般に、痙攣頓挫に一般に用いるジアゼパムやアレビアチンがまったく無効であることが多く、他の原因による痙攣重積と病態が異なることが推測される。今回この痙攣の病態を検討するうえで、その臨床像とNO<sub>x</sub>の値を比較検討した。

[対象と方法]対象は東京医科大学に1992年から2002年の10年間に入院したロタウイルス関連痙攣入院患者11例(年齢:5ヶ月歳~3歳)。痙攣の内訳は、重積群(1回のみの痙攣が重積し、最低でも25分以上痙攣が持続する群)4例と群発群(30秒から2分までの痙攣が2~8回(平均4.2回)群発する群)7例である。その他に、化膿性髄膜炎5例、麻疹・エンテロウイルスが同定あるいは、インフルエンザを除く原因不明の脳炎患者8例を測定した。正常コントロール群として髄液では健康正常児と尿路感染症、気管支炎、発熱精査で入院し、髄液所見が正常であった29例と熱性痙攣4例を用いた。NOの測定はHPLC-UV systemを用いてNO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>に分類し、Griess法により定量測定した<sup>4)</sup>。

[結果(図1)]ロタウイルス関連痙攣患者の血清中のNO<sub>2</sub>の値は対照正常児や他の原因による脳炎や化膿性髄膜炎患者に比べ、Mann-WhitneyのUテストで統計的な有意差はなかったが、8例中2例で明らかな高値を示した。血清中のNO<sub>3</sub>は8例中5例で高い値を示し、対照正常児や他の原因による脳炎や化膿性髄膜炎患者に比べ高値を示した。Mann-WhitneyのUテストで統計的な有意差はなかったが、NO<sub>2</sub>の値とNO<sub>3</sub>の値の両者をあわ

すと8例中6例で高値であり、個々では有意差はなかったが、ほとんどがNO<sub>2</sub>ないしNO<sub>3</sub>が高値をとることがした。さらに正常な値であった2例も髄液中の値は高い値を示していた。痙攣のタイプで検討を行ったところ、1回の痙攣が25分以上重積した重積群4例では、血中のNOの値はNO<sub>3</sub>でみても、正常値がおよそ200pmol以下のところが、800pmol以上の値をとり、NO<sub>3</sub>が正常の患者でもNO<sub>2</sub>が高値をとっていた。さらにこれら3例ではIL-6が高かった。短い痙攣を群発した群のNO<sub>2</sub>とNO<sub>3</sub>では重積群ほどではないが、NO<sub>3</sub>がやはり比較的高値を示した。保存してある髄液中では、血中のNO<sub>x</sub>が正常でも、髄液中のNO<sub>x</sub>が高値を示し、重積群および群発群どちらもNOが産生されていた。

[考察]NO<sub>2</sub>は生体内で次々とNO<sub>3</sub>に変化すると考えられている。そのことから考えて、NO<sub>2</sub>の値とNO<sub>3</sub>の値のどちらかが、ロタウイルス関連痙攣の8例中6例で高値であることは、有意なことと考えら、中枢神経でNOが作用をしていると推察された。さらに、L-6により誘導されていることが推察された。また、髄液中のNO<sub>x</sub>も高い値を示し、中枢神経系でも産生されていることが知られた。IL-6などのサイトカイン誘導のiNOSがグリア細胞など中枢神経にて産生されたものがロタウイルス関連痙攣の病態と何らかの関連があると推察される。

### [参考文献]

- 1) Zhang J, et al. Nitric oxide activation of poly (ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. Science 1994;263:687-9
- 2) Kawashima H, et al. High concentration of serum NO<sub>x</sub> (nitrite/nitrate) obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. Pediatr International 44 (inpress)
- 3) Furth AM, et al. Levels of nitric oxide correlate with high levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  in cerebrospinal fluid samples from children with bacterial meningitis. Clin Inf Dis 22:876-8, 1996
- 4) Matsuoka H, et al. Increased production of nitric oxide metabolites in the hippocampus under isoflurane anesthesia in rats. Eur J Anesthesiol 1999;16, 216-224

**Profiles and the data of NO<sub>x</sub> and cytokines in rotavirus-associated convulsions**

number	age	sex	type of convulsion	times of convulsion	duration of convulsion	NO <sub>2</sub> in serum	NO <sub>3</sub> in serum	IL-6 (pg/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	NO <sub>2</sub> in CSF	NO <sub>3</sub> in CSF
M.T.	3 Y	girl	CPS	1	>30 min.	2.711	845.588↑	4.0	<5	ND	ND
M.H.	1 Y	boy	GTC?	1	30 min.	5.985	839.212↑	61.6	<5	ND	ND
K.M.	1 Y	boy	GTC	1	120 min.	19.096↑	120.418	44.7	<5	117.853↑	22.854
K.W.	1 Y	boy	GTC?	1	25 min	ND	ND	ND	ND	28.423	36.649
M.S.	1 Y	girl	GTC	2	3 min	15.577↑	242.557↑	ND	ND	ND	ND
A.T.	2 Y	girl	GTC	2	1-2 min	2.536	649.492↑	ND	ND	6.109	23.245
Y.O.	1 Y	girl	GTC	3	1 min	ND	ND	ND	ND	4.887	29.624
Y.S.	2 Y	boy	GTC	4	0-5 min	2.598	150.162	ND	ND	1.469	89.681↑
K.K.	10 M	girl	tonic tremor	4	unknown	5.124	218.409↑	1.2	<5	ND	ND
Y.F.	2 Y	boy	GTC	5	1 sec	4.839	191.240	1.5	<5	ND	ND
K.Y.	1 Y	boy	GTC	8	1-1.5 min	ND	ND	ND	ND	17.803↑	69.135↑
control (n=33)	2 M -7Y					3.75± 1.64	144.2± 57.97	<4.0 <5.0	<10*	<50*	

GTC: generalized tonic clonic seizures, CPS: complex partial seizures

\* The approximate normal values of NO<sub>2</sub> and NO<sub>3</sub> in CSF were decided from samples obtained from mumps and enterovirus meningitis

## 演題番号 A - 10

### 両側辺縁系にMRI上高信号域をみとめ、エンテロウイルスの 感染が考えられた再発性脳炎の1例

大分県立病院神経内科、福島医科大学小児科\*

○法化岡陽一、橋口良也、佐竹真理恵、徳永秀明、花田浩一、成迫智子、細矢光亮\*

#### はじめに

今回我々は、両側辺縁系にMRI上高信号域をみとめ、エンテロウイルスの感染が考えられた再発性脳炎の症例を経験したので報告する。

#### 症例

患者は、28歳、女性。■■■年6月痙攣発作、その後、意識障害ならびに言動異常の出現をみ、髄液細胞增多（細胞19個/ $\mu$ l）ならびに頭部MRIにて右海馬を中心とした辺縁系に高信号域を認め、辺縁系脳炎の診断のもとacyclovirならびにステロイドパルス療法を受けた。症状はその後、徐々に軽快、消失した。その後、順調に経過していたが、■■■年4月末頃より記憶が飛ぶ等の症状出現、5月2日痙攣発作出現し、当科に入院した。髄液細胞增多を認めぬ（細胞数2個/ $\mu$ l）も頭部MRIにて両側海馬を中心とした辺縁系に高信号域を認めた。髄液中のHSV、CMV、HHV6ウイルスDNAはすべて陰性であったが、その後、髄液ウイルスRT-PCRによる検討により、

■■■.7.1、■■■.5.3ならびに■■■.7.25の髄液よりエンテロウイルスのRNAが証明され、エンテロウイルス感染による再発性脳炎と最終的に診断した。今回の入院では、主に保存的な治療を行ったが、軽度記憶障害を残し軽快退院した。

#### 考察・結論

本症例は、当初単純ヘルペスウイルスによる再発性脳炎を強く疑い検索をおこなったが、いずれの髄液におけるPCRにてもウイルスDNAを検出せず、最終的に、髄液RT-PCR法にてエンテロウイルスのRNAが証明され、エンテロウイルス感染によると考えられる再発性脳炎と診断した。

エンテロウイルスによる感染で、局所病変を認めた脳炎の報告はModlin、Zifroi、Liowらによりなされ、Liowらは両側海馬病変を認めた症例報告を行っているが、再発性の病変で同部位に局所病変を認めた報告は、我々が渉猟した範囲では認められなかった。一方、エンテロウイルスによる慢性持続性脳炎の報告は、主に無ガンマグロブリン血症の患者において報告がなされているが、通常の免疫系の検査で異常を認めない成人において何故再発性脳炎を起こしたのか、個体側の因子（ウイルスそのものの病原性も）を含め今後検討していく必要があると考える。

#### 文献

- 1)Modlin JF, Dagon R, Berlin LE et al: Focal encephalitis with enterovirus infections. Pediatrics 88:841-845, 1991
- 2)Zifroi A, Fried M, Shalmon B et al: Severe encephalitis with rapid recovery (letter). Lancet 349:1328, 1999

3) Liow K, Spanaki MV, Boyer RS et al:  
Bilateral hippocampal encephalitis caused  
by enterovirus infection. Pediatr Neurol  
21:836-838, 1999

# 演題番号 A-11

## 日本脳炎様の基底核病変主体の画像所見を呈した急性脳炎の一例

弘前大学医学部第三内科<sup>1</sup>、  
同脳神経血管病態研究施設神經統御<sup>2</sup>、  
久留米大学医学部第一内科<sup>3</sup>  
○ 前田哲也<sup>1</sup>、古澤健一<sup>1</sup>、富山誠彦<sup>1</sup>、  
馬場正之<sup>2</sup>、松永宗雄<sup>2</sup>、  
庄司紘史<sup>3</sup>

### はじめに

無菌性髄膜炎で発症後、急速に意識障害が進行した男性例を経験した。頭部 MRI にて両側大脳基底核主体に T2 高信号病変を呈した。大脳基底核病変を呈する急性脳炎について検討する。

### 症 例

症例は 34 歳男性。[REDACTED] 年 12 月 24 日高熱、頭痛、嘔吐が出現し、近医で投薬を受けた。改善しないため他医を受診したところ項部硬直を指摘され、[REDACTED] 年 1 月 4 日に総合病院を紹介され入院した。髄液所見から無菌性髄膜炎と診断され、アシクロビルと抗生素が開始された。その後は解熱し嘔吐も消失した。当初は若干受け答えが悪かった程度のことであった。しかし 1 月 7 日明け方から急に受け答えが悪くなり、痛み刺激により手足を動かす程度であると当科に紹介され救急搬送された。

神経学的には意識障害 JCS 20、GCS 3-3-5、著明な項部硬直、上下肢に軽度の運動失調を認めた。髄液所見は水様透明、細胞数  $96/\mu\text{l}$  リンパ球 (99%)、糖 48 mg/dl、蛋白 111 mg/dl、IgG index 0.75。転院翌日には問い合わせに反応しなくなり、Chayne-Stokes 型呼吸を呈したため気道確保後に人工呼吸を開始した。左下肢腱反射亢進と Babinski 徵候を認めた。アシクロビルを增量しフルコナゾールとグリセオールを併用した。頭部 CT には明らかな異常所見なし。頭部 MRI にて両側基底核に T2 高信号の散在性病変を認め急性脳炎と考えステロイドパルス療法を行った。第 5 病日以降、意識レベルの明らかな改善があり、呼名で容易に開眼し口頭指示に従って開口、閉眼など行えるようになった。第 6 病日に人工呼吸器を離脱した。第 8 病日 JCS 10。意識障害消失後には左 Babinski 徵候も消失したが運動失調が顕在化した。第 17 病日の頭部 MRI では T2 高信号病変は両側基底核、視床、大脳脚、放線冠まで拡大し、歯状核にも同様の病変が認められた。その後、第 32 病日には独歩可能となり、発症半年後には運動失調も改善、全く後遺症を

残さなかった。

最終的に血清検査では日本脳炎ウイルスを含め検索範囲内で有意な異常を認めなかった。髄液による DNA 検索も単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、エンテロイウイルスは陰性であった。

### 考 察

無菌性髄膜炎として発症し急速に意識障害が進行した急性脳炎の一例であった。頭部 MRI が特徴的で両側基底核主体の病変を呈し、他に視床、歯状核に T2 高信号病変を認めた。特に歯状核病変は他に類似の症例報告がなく本例に特異的所見であった。

基底核病変を呈する急性脳炎としては日本脳炎が代表的であるが、同じラビウイルス科に属する西ナイル脳炎ウイルス、マレー渓谷脳炎ウイルス、ロシア春夏脳炎ウイルスなどもまた同様の所見を呈しうる。しかし本例は臨床的にも画像上もステロイドパルス療法が奏効した点から、非典型的ながら無菌性髄膜脳炎に続発した急性散在性脳脊髄炎であったと考えられた。本例は基底核病変を主体とする急性不明脳炎の鑑別診断上、貴重な症例であった。

近年の画像診断機器の普及により、本例のように大脳基底核に病変の主座をおく急性脳炎の報告が増加傾向にある。また原因が同定されないまま、急性不明脳炎として取り扱われている症例も少なくないと思われる。こうした現状を踏まえ、基底核主体の病変を呈しうる急性脳炎の病態をまとめる必要がある。今回、我々はこれらを画像上の特徴から大脳基底核脳炎と捉え、過去の症例報告を中心に文献的に検討してみた。しかし大脳基底核に病変の主座をおく急性脳炎は多様性に富んでおり、単一の病態ではないことが明らかとなった（表）。画像診断上は大脳基底核脳炎と一括できるかもしれない本疾患群であるが、臨床的には病態も治療も異なる疾患の集まりであった。今後、さらに症例を集積して診断精度の向上に寄与するべく検討を重ねる必要がある。なお、実際に臨床の場で大脳基底核

主体の急性不明脳炎に遭遇したときには、表に挙げたような疾患を念頭において診療にあたる必要がある。

近の進歩、日本医事新報、2001、4013、33-36

#### 参考文献

庄司紘史、和山行正：急性ウイルス性脳炎・最

表：急性不明脳炎で基底核主体の病変を呈する鑑別診断

---

#### I. 健常成人例

1. ウィルス性髄膜脳炎
  - 1) 日本脳炎などラビウイルス科ウイルス
  - 2) 単純ヘルペスウイルスなどヘルペスウイルス属
  - 3) エンテロウイルス (Coxsackie, ECHO)
2. その他の髄膜脳炎
  - 1) マイコプラズマ
  - 2) クリプトコッカス
  - 3) 細菌性
3. 感染症後ADEM
4. 神経Behçet病
5. その他
  - 1) Reye症候群
  - 2) Paraneoplastic neurological syndrome

#### II. 健常小児例

1. ウィルス性髄膜脳炎  
成人と同様  
追補：Influenza 脳症
2. その他の髄膜脳炎  
成人と同様
3. ADEM
  - 1) 感染後ADEM  
Postinfectious encephalitis
  - 2) ワクチン後ADEM
4. SSPE
5. 急性壊死性脳炎
6. その他

#### III. 免疫不全例の追補

1. HIV-I/II encephalitis
  2. CNS cryptococcosis
  3. Cerebral toxoplasmosis
-

# 演題番号 A-12

## 特異な MRI 所見を認めた成人重症麻疹脳炎の 1 例

広南病院神経内科、東北大学医学部神経内科\*

○神一敬、齋藤龍史、佐藤滋、大沼歩、野村宏、高瀬貞夫、糸山泰人\*

[目的] 特異な MRI 所見を認めた成人重症麻疹脳炎の 1 例を経験したので報告する。

[症例] 患者は幼少時よりアトピー性皮膚炎のある 34 歳の男性。■■■年 2 月 8 日より 40℃ の発熱が出現した。13 日より前胸部から背部にかけて皮疹が出現。14 日より頭痛が激しくなり、15 日には意識障害が出現したため、当科入院した。入院時、体温 38.5℃、全身皮膚が鳶鳥肌を呈しているのに加え、顔面・体幹を中心に落屑を伴った暗褐色を呈する皮疹を認めた。神経学的には JCS 3、GCS E4V3M4 の意識障害、髄膜刺激徵候を認めた。一般血液・生化学で白血球数 11200/ $\mu$ l (好中球 79.4%、リンパ球 12.0%)、CRP 1.05mg/dl と炎症反応を認め、LDH 804IU/l と高値であった。末梢血 CD4/CD8 比は 1.34 と正常であった。髄液検査では細胞数 1533/mm<sup>3</sup> (単核球 1255/mm<sup>3</sup>)、蛋白 270mg/dl、糖 68mg/dl (血糖 156mg/dl)、IgG index 1.33、ミエリン塩基性蛋白 23.4ng/ml、オリゴクローナルバンド 2 bands であった。麻疹ウイルス IgM 抗体価 (EIA 法) が血清 12.75、髄液 13.72 といずれも陽性であった。脳波では 5 Hz 前後のシータ波が広範囲に分布し、少量のデルタ波が混在、アルファ波の出現は少なかった。頭部 CT 及び MRI では両側小脳半球及び頭頂葉・後頭葉で脳溝が目立たず、皮質の腫脹が疑われた。入院当日より抗脳浮腫薬の投与を開始したが、意識障害は GCS で E4V1M3 まで進行し、21 日からは呼吸障害も出

現し、気管内挿管し人工呼吸器管理とした。22 日の髄液検査では細胞数 9/mm<sup>3</sup> (単核球 9/mm<sup>3</sup>)、蛋白 114mg/dl と速やかに低下した。(IgG index は 2.22。) 26 日よりステロイドバルス療法 (ソルメドロール 1g/日) を 3 日間施行したが効果なく、意識障害は遷延した。5 月 14 日の頭部 MRI でびまん性の脳萎縮の進行に加え、両側側脳室周囲の大脳深部白質に T2 強調画像、FLAIR 画像及び拡散強調画像で高信号域を認め、脳幹部の辺縁が層状に高信号を呈した (図)。

[考察・結論] 本症例は健康成人に発症した重篤な麻疹脳炎であり、病初期から脳幹を含めた広汎な脳機能障害が前景に立ち、巣症状に乏しかった。慢性期の頭部 MRI 上、従来から報告されている大脳深部白質の T2 強調画像高信号域が拡散強調画像でも高信号を呈していた。また脳幹部の辺縁に層状の高信号域がみられた点が特異であった。成人麻疹脳炎患者における頭部 MRI 所見の報告はまだ少なく (表)、今後多数例での検討が必要である。本症例の脳炎の発症機序は、髄液 OB 及び MBP 陽性で、頭部 MRI 上は白質病変が主体であることより、麻疹ウイルスによる二次性脳炎 (脱髓性病変) の可能性が示唆された。

### 文献

- 1) 水戸泰紀、吉田一人、菊地誠志：特徴的MRI 所見を認めた成人麻疹脳炎の2例. 神経内科 56 : 251-256, 2002

- 2) 原口俊, 矢吹聖三: 妊娠中に発症した多発神経炎を伴う麻疹脳炎. 脳神経 50 : 761-765, 1998
- 3) 古和久典, 清水保孝, 松嶋永治: ステロイドパルス療法が奏効した麻疹脳炎の成人例. 神経内科 46 : 601-606, 1997
- 4) 石川幹男, 遠藤一博, 斎藤直史ら: 妊娠中に発症した重症麻疹脳炎の1例. 臨床神経 34 : 479-483, 1994
- 5) 丸山哲弘, 鳥養省三, 柳澤信夫: 急性麻疹脳炎成人例の脳画像. 神経内科 38 : 287-290, 1993

図 第90病日の頭部MRI（上段：拡散強調画像、下段：FLAIR画像）

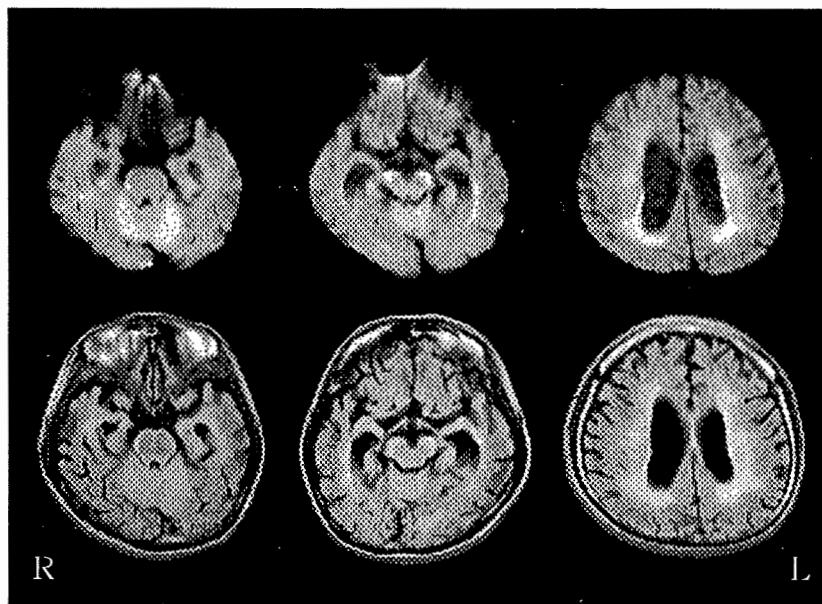


表 成人麻疹脳炎の髓液OB・MBP及び頭部MRI所見

報告者	年齢／性	髓液所見		頭部MRI所見	
		OB	MBP	大脳深部白質病変	その他の異常信号
丸山ら 〔 ]	26歳/女性	記載なし	記載なし	あり	基底核・視床のT2WI低信号
石川ら 〔 ]	23歳/女性	陰性	陰性	あり	内包・中小脳脚のT2WI高信号
古和ら 〔 ]	20歳/女性	陽性	陽性	なし	なし
原口ら 〔 ]	26歳/女性	陰性	陽性	なし	橋・中脳・大脳脚と外包から島にかけてT2WI高信号
水戸ら 〔 ]	29歳/女性	記載なし	陽性	なし	帯状回・島皮質及び皮質下白質のT2WI, FLAIR,DWI高信号
本症例 〔 ]	34歳/男性	陽性	陽性	あり	脳幹辺縁の層状のFLAIR,DWI高信号

# 演題番号 A - 13

## パプアニューギニアの亜急性硬化性全脳炎—東部高地州における地域対照研究

高須俊明\*、三木健司\*、夏原和美\*\*、Tagindo G†、中村好一‡、尾島俊之‡、谷島真一§、大木いづみ‡、駒瀬勝啓#、河西竜太\*、水谷智彦\*

\*日本大学医学部内科学講座神経内科部門、\*\*東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻人類生態学、†ゴロカのSSPEをなくすための有志の会、‡自治医科大学疫学地域保健学、§島根医科大学医学部公衆衛生学、#北里研究所生物製剤研究所開発研究部

[目的] パプアニューギニア国東部高地では亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の20歳未満小児百万当たりの年間発生は1997年と1998年の2年の平均98であった。当地のSSPE患者の大半が麻疹ワクチンを受種していた。その理由を解明すべく本研究を企てた。麻疹罹患(以下、罹患)と麻疹ワクチン未受種(以下、未受種)は一般にSSPE発生のリスクである。当地では、麻疹ワクチン受種(以下、受種)および、関連因子として罹患かつ未受種、罹患かつ受種をもリスクと仮定する必要がある。本研究は、麻疹ワクチン受種または関連因子がSSPE発生リスクとなったか否かを検証することを目的とした。

[方法] リスクとなりうると仮定した各因子を保有する者の割合を症例と対照の間で比較する症例-対照研究を実施した。症例と対照の比較のために、各因子について因子保有者の割合のオッズ比を求め、差の有意性を検定した。対照として病院対照、地域対照を置いた。症例は1997年2月から99年11月までの間にGoroka Base General Hospital (GBGH)を受診したSSPE患者のうち東部高地州在住の54名である。診断必須項目は、1. 進行性の精神能力と運動能力の退行と発作性のミオクローヌスまたは失緊張、2. 麻疹抗体の髄液EIA値が2,000以上かつ血清EIA

価が200,000以上とした。病院対照は1999年10月から2001年4月までの間にGBGHを受診したSSPEでない患者116名、地域対照は2001年2月に訪問した東部高地州の村落で保護者からの聴き取りができたSSPEでない小児132名である。症例と病院対照は性、生年月日、居住州が、地域対照は性、生年月日、居住州および地区がおおむね一致した。オッズ比の計算において保有者数が0の場合には、保有者数に1を加えて計算した。統計学的検定は、2x2分割表について階自乗検定を行ない、保有者数5以下の場合にはフィッシャーの直接確率計算を行なった。

[結果] 一昨年、症例-対照研究の初期結果を報告した。今回、症例-対照研究と症例-地域対照研究の最終結果を比較した。

罹患は症例-病院対照ではリスクであったとは言えなかったが、症例-地域対照ではリスクであったと言えた。未受種は症例-病院対照ではリスクであったとは言えなかったが、症例-病院対照ではリスクであったと言えた。

### 1. 仮定リスク因子=受種

症例-病院対照では、SSPE54名中35名が因子を保有し、非SSPE116名中94名が因子を保有した。オッズ比は0.4で、有意差はなかった。症例-地域対照では、SSPE54名中35名が因子を保有し、非SSPE132名中126名

が因子を保有した。オッズ比は 0.1 で、有意差はなかった。以上のように、病院対照研究でも地域対照研究でも受種がリスクとは言えず、受種に有害性があったとは言えなかった。一方、受種が有効であったとも言えなかった。

#### 2. 仮定リスク因子=罹患かつ受種

症例-病院対照研究では、SSPE54 名中 115 名が因子を保有し、非 SSPE116 名中 22 名が因子を保有した。オッズ比は 1.6 で、有意差はなかった。症例-地域対照では、SSPE54 名中 15 名が因子を保有し、非 SSPE132 名中 15 名が因子を保有した。オッズ比は 3.0 で、危険率 5%未満で有意差があった。以上より、症例-地域対照では罹患かつ受種がリスクであったと言えた。症例-病院対照では罹患かつ受種がリスクであったとは言えなかった。

#### 3. 仮定リスク因子=①罹患の 4 週以上前に受種、②罹患の前 4 週以内に受種、③罹患の後 4 週以内に受種、④罹患の 4 週以上後に受種

症例-地域対照で罹患かつ受種がリスクであった理由を解明するため、罹患と受種の前後関係と時間間隔から4因子を仮定した。

病院対照研究では、③のオッズ比は 6.8 で、危険率 5%未満で有意差があった。地域対照研究では、③のオッズ比は 7.8 で、危険率 5%未満で、④のオッズ比は 10.6 で、危険率 1%未満で有意差があった。以上より、症例-病院対照でも症例-地域対照でも③罹患の後 4 週以内に受種がリスクであったと言えた。症例-地域対照では④罹患の 4 週以上後に受種がリスクであったと言えた。

#### 4. 仮定リスク因子=③+④罹患の後に受種、②+③罹患の前後 4 週以内に受種

症例-病院対照と症例-地域対照で共に②がリスクに近く、③がリスクであり、症例-地域対照

で④がリスクであった理由を解明するために、③+④、②+③の2因子を仮定した。

病院対照研究では、③+④のオッズ比は 9.9、②+③のオッズ比は 11.8 で、共に危険率 1%未満で有意差があった。地域対照研究では、③+④のオッズ比は 23.0、②+③のオッズ比は 13.5 で、共に危険率 1%未満で有意差があった。以上より、③+④罹患の後に受種、②+③罹患の前後 4 週以内の受種は共に、症例-病院対照でも症例-地域対照でもリスクであったと言えた。

以上の結果から、罹患かつ受種がリスクとなつた理由は、単なる罹患によつたのではなく、②罹患の前 4 週以内に受種、③罹患の後 4 週以内に受種、④罹患の 4 週以上後に受種のためであり、結局は③+④罹患の後の受種と、②+③罹患の前後 4 週以内に受種の2因子によつたのであると言えた。病院対照は症例と比べて、②+③罹患の前後 4 週以内に受種においてのみ差があつたと言えた。

#### [結論]

(1) 東部高地州における麻疹ワクチン受種は SSPE の発生予防上充分に有効ではなかつた。その理由の一部は受種のタイミングの不適切さ(罹患の後の受種)、他の一部はおそらくワクチンの保管輸送中の失活によるものである。(2) 麻疹罹患の直前直後の受種は SSPE 発生のリスクになつた可能性がある。

# 演題番号 A-14

## 精神症状で発症し、遷延性意識障害、呼吸障害および激しい 不随意運動を呈した原因不明の脳炎の1症例

東京都立神経病院神経内科、同麻酔科\*、同脳神経外科\*\*、同病理科\*\*\*

小出玲爾、磯崎英治、宮崎之男、中山英人\*、川合謙介\*\*、水谷俊雄\*\*\*、

八木皓一、林秀明

### 症例

症例：19歳女性（発症時18歳）。

主訴：意識障害、異常運動。

既往歴：1歳半の時に麻疹に罹患。

現病歴：■■■年4月20日頃から発熱、頭痛を認め、市販薬内服にて様子をみていた。4月30日頃から異常言動が出現。その後寝ていることが多くなり、5月2日頃より訳の分からぬことを口走るようになった。母親が制したら手足をばたつかせて暴れたため、同日某院精神科に搬送。精神分裂病と診断され、措置入院となった。同院入院中は抗精神病薬中心の内服が行われていたが、次第に意識障害が増悪し、5月8日には昏睡状態に陥った。このため5月9日某総合病院に転院となった。その時点の所見では深昏睡を呈し、四肢は弛緩性と記載されている。また自発呼吸が弱く人工呼吸管理となっている。脳波で徐波を認め、髄液細胞  $185/3\text{mm}^3$  と高値を認めたため、脳炎と診断されアシクロビル、抗生素などが投与開始された。5月11日頃から顔面、上肢に異常運動が出現し、ステロイドパルス療法が施行されたが顔面、四肢の異常運動は激しさを増し、ジアゼパム、フェニトインが投与されるも効果なく、精査加療目

的に同年5月21日当院転院となつた。

入院時現症：37度台の発熱を認め、吸気時肺雜音聴取。その他は特記すべき異常なし。自発呼吸は全く認めず人工呼吸管理の状態。

入院時神経学的所見：意識はJCS 300-Rと昏睡を呈し、口周囲を歪ませるような異常運動を認めた。この異常運動は多種多様で基本的には顔面から口部に強く認められた。しばしば両側あるいは一側上肢にミオクローヌス様不随意運動がみられ、時にそれは下肢に及んだ。四肢は上記のような異常運動が見られている以外の時には弛緩性であった。腱反射は下肢でやや亢進していたが病的反射は認められなかった。

検査結果：一般採血では肺炎に伴う白血球、CRP の上昇および薬剤性と考えられる軽度の肝障害を除いて有意な異常は認められなかつた。髄液検査は細胞数  $102/3\text{mm}^3$  (単核球)、蛋白  $17\text{mg/dl}$ 、糖  $57\text{mg/dl}$  であった。脳波は  $2\text{-}3\text{Hz}$  のびまん性の徐波を認めたが明らかな棘波は認めなかつた。

画像検査：入院時のMRIではFLAIRで脳溝に沿って高信号が見られ、非特異的な髄膜炎の所見と考えられた。それ以外に脳実質には明らかな異常所見は認められなかつた。

入院後の経過：呼吸障害、意識障害とも極めて遷延化し、異常運動も極めて激烈かつ遷延化した。その異常運動は時に痙攣様に見えることもあり、部分発作の一種なのか非てんかん性の不随意運動なのは常に迷うところであった。入院後 propofol による麻酔を施行し、抗けいれん薬の投与を開始した。しかし異常運動はコントロール不良で長期にわたる

propofol の使用が余儀なくされた（■年 8 月まで使用）。抗けいれん薬も多剤用いたが明らかに効果があったと思えるものはなかった。異常運動がやや弱まってきたのは■

■年 8 月に入った頃であったが、これは自然経過のようにも感じられた。呼吸は同年 6 月中旬頃からモニター上ごくわずかに自発が拾えるようになり、呼吸器を離脱できたのは同年 8 月末のことであった。抗けいれん薬はその減量については判断に苦慮したが、同年 10 月より漸減を始めた。この頃になってもこの異常運動がてんかんか否かの確定はできなかつたが、蝶形骨電極も用いた多数回にわたる脳波検査で発作波が認められなかつたこと、異常運動と脳波との間に相関性が見られなかつたこと、複雑部分発作としては発作時と非発作時の区別があまりにつきにくいことなどから最終的にはその異常運動は非てんかん性の不随意運動の範疇と考えた。意識は

■年 12 月からわずかに反応性が見られるようになり、■年 3 月頃からは比較的すみやかに意識状態の改善傾向が認められた。不随意運動も同年 4 月には消失した。入院時より四肢は弛緩性であったが■年 12 月から両上肢の筋力が回復し始めている。

■年 9 月には自発性低下や知的障害は残存しているものの HDS-R 22 点にまで達し、上肢は日常動作にあまり支障がないまでに改善した。しかし下肢の屈曲性痙攣性麻痺による筋力低下は残存した。経過を通じて MRI 上明らかな脳実質病変は認められなかつたが発症から約半年後には軽度の大脳萎縮がみられている。

#### 考察

(1) 意識障害遷延化、(2) 呼吸障害、(3) 精神症状で発症、(4) てんかんと判別が難しいような顔面～口部に強い難治性の不随意運動といった特徴を有した症例が当院で過去に存在するか検索したところ、重症度などの差はあるが他に 5 例存在した。本症例を入れて発症年令は 18 歳から 32 歳で、6 例中 5 例が女性であった。初発症状はいずれも精神症状で意識障害、呼吸障害、不随意運動は全例で認められた。これらの症例で特徴的なのは不随意運動である。顔部から口部の強い異常運動が目立ち、四肢ではミオクロース様などと記載されていることが多かつた。いずれの症例もてんかん発作との判別に苦慮していた。

既報でも同様な脳炎の報告が本邦を中心にして散見されるが、すべてが単一の infectious agent に起因しているとは考えにくい。我々は発症初期に使用された向精神薬などの薬物が脳炎の症状を大きく修飾した可能性があると考えた。今後、その病態解明のためにはさらなる検討が必要と考えられる。

# 演題番号 A - 15

## 急性脳症の予後予測因子の検討

細矢光亮、森田浩之、川崎幸彦、片寄雅彦、佐久間弘子、渡部雅勝、塙越 哲、鈴木 仁

福島県立医科大学小児科

### 目的

インフルエンザに伴った急性脳症（インフルエンザ脳症）では、痙攣や意識障害などの中枢神経症状に加え、肝機能障害、腎機能障害、凝固障害、造血障害などの多臓器障害を伴うことが多いが、高アンモニア血症や低血糖を伴うことは少なく、ライ症候群とは異なる病態と考えられている。同様の病態は他のウイルス感染症に伴うこともある。急性脳症の発症早期の検査成績の中で、予後を予測する因子が明らかになれば、治療法の選択やその効果判定に有用である。また、予後予測因子は、急性脳症の発症病理に深く関与していると考えられる。そこで、急性脳症の予後と、発症早期の血液・髄液検査所見およびサイトカイン濃度などを検討し、予後予測因子を明らかにして、その病態を推測した。

### 対象と方法

平成7年1月から平成14年6月までの期間に、福島県立医科大学付属病院およびその関連病院において、急性脳症と診断された症例の内、神経症発症後比較的早期に検体を採取し保存された27例を対象とした。急性脳症の診断は、高熱に伴い、痙攣や意識障害などの中枢神経神経症状が突然に出現し、これが24時間以上続くもので、頭部CTやMRI所見あるいは剖検所見などから脳浮腫が証明されたものとした。ウイルス学的検索にて、病因が確定されたのはこのうちの10例で、インフルエンザウイルスAが6例、インフルエンザウイルスBが1例、ヒトヘルペスウイルス6が2例、アデノウイルスが1例であった。画像上、全脳浮腫を呈したものは21例、局所性浮腫を呈したものは5例であった。両側視床に対称性の低吸収域を呈したものが3例で、そのうち2例は全脳浮腫を伴っていた。急性脳症の予後は、死亡群が11例、生活に介助を要する高度後遺症を残した後遺症群が5例、日常生活に支障のない軽度後

遺症を残したあるいは病前に回復した軽快群が1例であった。

急性脳症の予後と、急性期の血液検査所見（BS, NH3, GOT, GPT, LDH, CK, BUN, Cr, CRP, WBC, Hb, PLT）、髄液検査所見（圧、細胞数、蛋白、糖）、血液・髄液サイトカイン濃度（TNF- $\alpha$ , sTNF-R1, IL-6, E-selectin）を比較した。また、血液検査所見の経時的变化を検討した。サイトカイン濃度測定には、ELISAキットを用いた。

### 結果

発症時の血液検査成績 発症時の検査成績で、死亡群が有意に高値を示したのは、GOT、LDH、BUN、Cr、CRP、Hbであった（表1）。

表1 急性脳症の予後と発症時血液検査成績

	BS (mg/dl)	NH3 ( $\mu$ mol/l)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	LDH (IU/L)	CK (IU/L)
	急性脳症					
死 亡 (11)	169±67 (8)	45.9±23.4 (8)	555±770 (11)	282±384 (11)	1715±1618 (11)	398±339 (10)
後遺症 (5)	133±37 (4)	62.0±42.7 (4)	743±1189 (5) **	213±332 (5)	2486±3337 (5)	4137±8544 (5)
軽 快 (11)	173±104 (7)	28.2±23.1 (9)	145±344 (11)	104±234 (11)	848±1263 (11)	125±62 (11)
	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	WBC (/ $\mu$ l)	Hb (g/dl)	PLT ( $\times 10^3$ / $\mu$ l)
	急性脳症					
死 亡 (11)	51.1±56.7 (11)	1.05±0.57 (11)	4.1±3.2 (11)	14370±5750 (10)	14.8±1.5 (10) **	24.6±12.6 (10)
後遺症 (5)	17.5±6.4 (4)	** 0.49±0.24 (4)	** 3.1±4.9 (5)	13600±4880 (5)	11.9±1.6 (5) ***	27.1±10.2 (5)
軽 快 (11)	14.4±8.9 (11)	0.36±0.21 (11)	0.8±1.0 (11)	11400±4240 (11)	11.6±1.3 (11)	25.4±9.5 (11)

( ) 内は症例数 \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

発症時の髄液検査成績 髄液蛋白、糖の濃度は、軽快群に比較して、死亡群で有意に高値であった。

血液検査成績の経時的变化 BUN、Cr、Hbは、第1、2病日を中心に、GOT、LDHは、第2、3病日を中心に、予後不良群において有意に高値であった。血小板は、第2病日以降、死亡群で有意に低下した。

発症時の血清中サイトカイン濃度 血清TNF- $\alpha$ 、sTNF-R1、IL-6は、死亡群で有意に高値であった。

血清E-selectinは、コントロールに比較して急性脳症で有意に高値であったが、急性脳症の予後による差はなかった（表2）。

表2 発症時の血清中サイトカイン濃度

	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	sTNF-R1 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	sE-selectin (ng/ml)
健康	34.7±54.5 (24)	3149±2410 (27)	193.8±326.2 (25)	135±80 (26)
死亡	75.7±65.8 (10)	4958±2913 (11)	394.9±415.8 (11)	135±82 (11)
後遺症	8.4±8.3 (4)	2351±1286 (5)	96.7±79.2 (3)	164±44 (4)
軽快	2.9±5.1 (10)	1613±648 (11)	19.3±18.1 (11)	125±91 (11)
癡挙重複	4.4±5.5 (7)	2000±558 (7)	13.3±20.8 (6)	69±31 (7)
コントロール	2.2±2.1 (8)	896±247 (8)	1.9±1.6 (8)	50±36 (8)

( ) 内は症例数  
\*p<0.05; \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

発症時の髄液中サイトカイン濃度 sTNF-R1、IL-6は、軽快群に比較して、死亡群で有意に高かった。

血清中と髄液中サイトカイン濃度の比較 同一症例の、同時期に採取した血清と髄液を用いて比較したところ、サイトカイン濃度は一般に、髄液より血液の濃度が高かった。

## 考 案

一般血液検査成績で急性期に異常値を示したのは、GOT、LDH、BUN、Cr、CRP、Hb、Pltであった。これらの中で、BUN、Cr、Hbは発症時に既に高値であり、発症時に死亡群を予知する良い指標であった。一方、GOT、LDH、血小板は、発症後2-3日に予後不良群で異常な値を示した。すなわち、発症時のBUN、Cr、Hbにより死亡群を予測し、GOT、LDH、血小板の経過を追うことにより後遺症群を予測できる。これらの予後予測因子は、急性期の臨床症状だけでは推測できない予後の判定に有効であり、治療法の効果判定にも応用できると思われる。一般髄液検査成績の中では、蛋白濃度と糖濃度に予後との相関がみられた。死亡例において髄液蛋白濃度が100mg/dl以上と極めて高い例が多い。このような症例では血液から髄液への漏出が著しいことを示している。これが画像にて高度の脳浮腫として捕らえられるのであろうと思われる。Hbの増加は血漿の漏出

による血液濃縮を、BUN、Crの上昇は脱水あるいは血管障害による腎血流量の減少を示唆する。すなわち、これら検査所見は、急性脳症の病態が血管周囲への血漿の漏出や血管内血栓形成などの血管障害であるとする病理所見に一致する。

急性脳症では、発症時に血液、髄液中のサイトカイン濃度が高値であること、急性脳症の予後とサイトカイン濃度に相関が見られることが明らかになった。同一症例の血清と髄液の比較では、髄液中より血液中でより高値であった。TNF- $\alpha$ やIL-6などの炎症性サイトカインには、血管内皮細胞を活性化させ血管障害を起こす作用がある。実際、急性脳症ではサイトカインによる血管内皮細胞活性化のマーカーであるE-selectinが高値であった。すなわち、高サイトカイン血症による血管障害が急性脳症の病態に深く関与していると考えられた。

# 演題番号 A - 16

## 周期的発熱・頭痛を呈した再発性単純ヘルペス性髄膜炎

松戸市立病院神経内科

南雲清美，榎原優美，平賀陽之，福島 剛，小島重幸

【目的】周期性に発熱・頭痛を呈した再発性単純ヘルペス性髄膜炎を経験したので報告する。

【症例】患者は54歳、女性。既往歴は35歳時慢性関節リウマチ。陰部湿疹の既往はない。

現病歴は■年12月17日右頸部の痛みが出現し、12月19日より39度の発熱、悪寒と前頭部の頭痛が出現し、12月25日に入院をした。入院時現症は体温38.7度、意識は清明、項部硬直は2横指、Kernig徵候は認められなかった。髄液所見は圧：525mmH<sub>2</sub>O、細胞数：238/mm<sup>3</sup>（单核208:多核30）、蛋白：119mg/dl、糖：46mg/dlからウイルス性髄膜炎を考えた。その後の経過（図1）は、acyclovir 80mg/kg/8時間投与したところ解熱し、頭痛も軽減した。acyclovir投与終了18日後から2日間の頭痛を伴った有熱期と3日間の無熱期を有する周期熱（図2）を認めた。再発性無菌性髄膜炎を疑われ2月7日第2回目の入院をした。髄液中のHSV IgG 0.42陽性、HSV IgG Index 3.19 (<2.0)と陽性。結核、クリプトコッカス、悪性腫瘍、膠原病、Behcet病は否定的であった。再発性単純ヘルペス性髄膜炎と考え再度acyclovir 80mg/kg/8時間投与したが効果がなく、prednisolone 40mg/日投与しても効果が認められなかった。周期的な発熱と頭痛は持続した。そのため5月13日第3回目の入院をし、vidarabine 10mg/kg/日を10日間投与したところ周期的な発熱は消失した。

【考察】本症例の特徴は再発性の髄膜炎を呈し再発時有熱期と無熱期を交互に繰り返す周期熱を認めた。また無熱期においても髄液細胞の上昇を認め、無熱期の期間が3-4日と短い事か

らMollaret 髄膜炎とは異なる。すなわち周期熱を呈した良性再発性無菌性髄膜炎と考えられた。

本症例の再発性無菌性髄膜炎の原因として、HSVの髄液抗体価の経時的上昇を認め、髄腔内抗体産生を認めたこと、またヘルペス群感染症に有効であるacyclovir, vidarabinに効果を示したことから、単純ヘルペスウイルスが原因と考えられた。

本例の再発は、初回のacyclovirの経静脈投与の量、期間が不十分である可能性があり、そのため残存ウイルスの再活性化、acyclovir耐性HSVの出現の可能性が考えられた。

本例の周期熱にはvidarabinの投与が効果が見られたことから残存ウイルスの活性化により周期熱が出現していると推定されました。

### 【文献】

- 1) Mollaret MP: La méningite endothério-leucocytaire multirécurrente bénigne. Syndrome nouveau ou maladie nouvelle?. Rev neurol (paris) 76:57-76,1944
- 2) Bruyn GW, Atraathof LJA, Raymakers GMJ: Mollaret's meningitis. Differential diagnosis and diagnostic pitfalls. Neurology 12: 745-753, 1962
- 3) Reimann HA: Periodic disease. Medicine 30:219-245,1951
- 4) Bergström T, Vahlne A, Alestig K et al: Primary and recurrent herpes simplex virus type 2-induced meningitis. J Infect Dis 162:322-330,1990

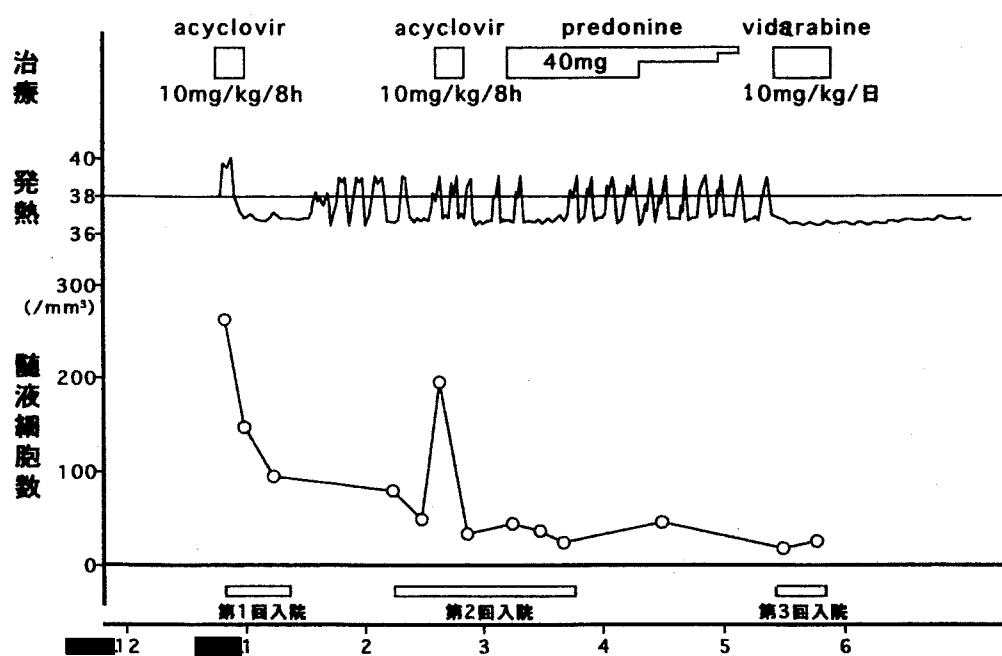


図 1：経過

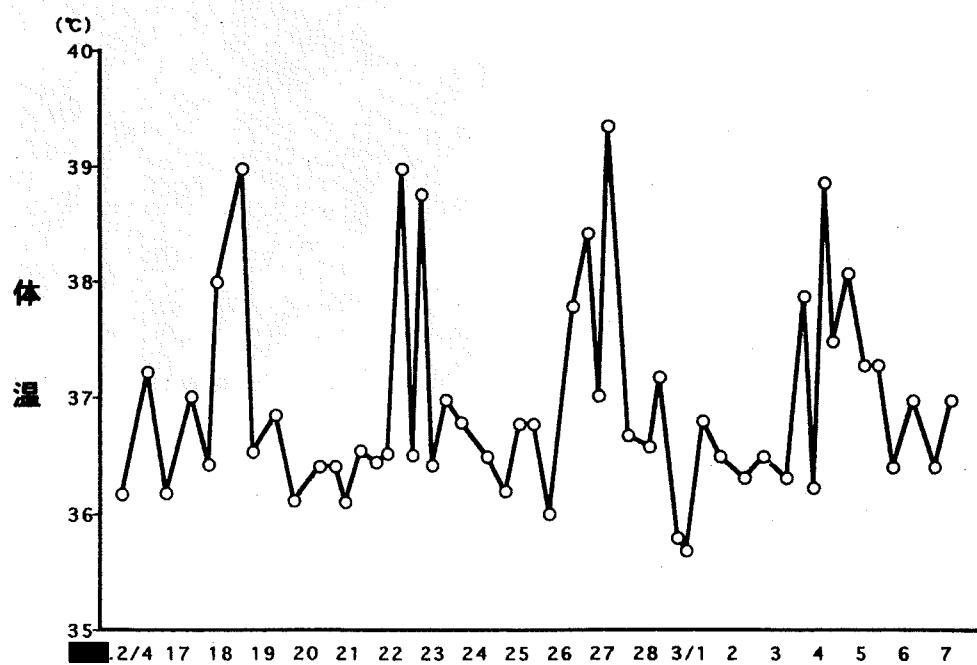


図 2：周期熱

# 演題番号 A - 17

## 髄内病変で顔面神経麻痺を呈した神経ボレリア症の一例

大和 博<sup>1</sup>、富山誠彦<sup>1</sup>、村上千恵子<sup>1</sup>、木村珠喜<sup>1</sup>、大高日本<sup>1</sup>、須田俊宏<sup>1</sup>、  
松永宗雄<sup>2</sup>、川端寛樹<sup>3</sup>、渡辺治雄<sup>3</sup>  
弘前大学医学部第三内科<sup>1</sup>、弘前大学医学部脳研神経統御部門<sup>2</sup>、国立感染症研究所<sup>3</sup>

### はじめに

本邦におけるボレリア症発症報告は北海道と長野県が中心であり<sup>1)</sup>、青森県での発症報告はこれまでない。神経ボレリア症の顔面神経麻痺は通常、髄外の末梢神経障害によることが多い<sup>2)</sup>とされているが、今回の症例は髄内病変で顔面神経麻痺を呈した。

### 症例

症例は青森県弘前市在住の 17 歳の女性。主訴は複視と歩行困難。既往歴と家族歴に特記事項はない。■年 3 月下旬に住まいの近くの山林を散策することがしばしばあった。4 月 14 日起床時に複視、右上下肢のしびれ、右上下肢がうまく動かないことを自覚し入院した。入院時現症は一般内科学的に異常を認めず、ボレリア症に典型症状とされる遊走紅斑、関節炎、発熱、表在リンパ節腫脹等はなかった。また皮膚に刺咬傷を認めなかった。神経学的には意識清明で知能正常、脳神経領域は両眼の水平方向運動制限と左優位の両側顔面麻痺を認めた。左前額のしわ寄せは不能で末梢性顔面麻痺を呈していた。また、右上下肢の巧緻運動障害、右上肢の深部感覚低下、四肢腱反射は減弱から消失していた。項部硬直や髄膜刺激症状、病的反射、膀胱直腸障害はなかった。検査成績は血算と一般生化学検査では異常はなかった。各種膠原病、ACE、ウイルス抗体価の異常データはなかった。抗ガングリオシド抗体価は陰性、髄液所見は細胞数 1 /mm<sup>3</sup>、蛋白 19 mg/dl と正常で急性期、慢性期を通して異常を認めなかった。また髄液梅毒反応はなかった。

### 経過

入院翌日の 4 月 15 日に外眼筋麻痺、顔面麻痺、右上下肢巧緻運動障害は増強した。フィッシャー症候群あるいはギランバレー症候群を疑い大量免疫グロブリン療法を開始した。4 月 16 日に外眼筋麻痺はさらに進行し左脳幹病変を示唆する One and a half 症候群を呈し、脳 MRI にて橋左背側に点状の病巣を認めた。大量免疫グロブリン療法は中止とし、多発性硬化症を疑いステロイド療法を行った。ステロイド療法以

後、症状は改善傾向であったが、左顔面麻痺と左眼球外転麻痺は遷延した。5 月 14 日に 4 月 17 日採取血清 *Borrelia burgdorferi* の IgG および IgM 抗体が上昇していることが判明した。神経ボレリア症の診断を得て抗生素セフトリアキソンナトリウムを静脈内投与をしたところ、翌日より左顔面麻痺は改善傾向となり、やや遅れて左眼球外転麻痺も改善傾向を示した。後日、*Borrelia burgdorferi* 以外に *Borrelia garinii* と *Borrelia afzelii* の IgG および IgM 抗体が陽性であることが判明した。各々の IgM 抗体は経過中に陰性化したが、IgG 抗体は陽性のままであった。



血清抗体	4.17	5.15	6.3	6.17
B. garinii IgM		+	-	-
B. afzelii IgM		+	-	-
B. burgdorferi IgM	+	+	-	-
B. burgdorferi IgG		+	+	+
B. afzelii IgG		+	+	+
B. burgdorferi IgG	+	+	+	+

### 考察

ボレリア感染では顔面神経麻痺を高頻度にきたす<sup>2)</sup>とされている。本症例では両側顔面麻痺の臨床症状から神経ボレリア症が鑑別診断にあ

げられ、*Borrelia burdorferi* 抗体陽性により診断に至った。*Borrelia burdorferi*以外に *Borrelia garinii* と *Borrelia afzelii* の抗体が陽性であったことは、交叉反応によるものと考えられ、いずれが起因菌であったかは不明であった。IgM の陰性化はボレリア感染後の Sero-conversion を来たしたと考えた。

通常、ボレリア感染の顔面神経麻痺は髄外病変によると考えられている<sup>2)</sup>が、本症例では左顔面神経麻痺は髄内病変によるものであった。これまでにボレリア感染に多発性硬化症類似の臨床所見や画像所見を呈したという報告がいくつかあり<sup>3)4)</sup>、ボレリア感染で中枢神経病変をきたし得る。ただし、顔面神経麻痺の責任病巣が髄内病変であったと言及したものではなく、ボレリア感染における顔面神経麻痺の病態を考える上で貴重な症例と考える。

本症例は当初、フィッシャー症候群や多発性硬化症が疑われた。多発性ニューロパチーや多発性硬化症様の所見を呈した場合、神経ボレリア症を念頭に置くことが必要であると考える。

#### 文献

- 1) 増澤俊幸：日本におけるライム病. 最新医学 54巻増刊, : 733-740, 1999
- 2) 宮崎一秀ら：ボレリア.. 日本臨床別冊神経症候群 I, : 623-628, 1999
- 3) Fernandez RE, et al. : Lyme disease of the CNS: MR imaging findings in 14 cases. Am. J. Neuroradiol., 11 : 479-481, 1990
- 4) Halperin JJ, et al. : Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. Neurology, 41 : 1571-82, 1991

# 演題番号 A - 18

## 右上肢の根神経炎様症状で発症し、神経伝導検査 で四肢に脱髓性の変化を示したライム病の1例

康生会武田病院神経脳血管センター、京都大学神経内科\*

○川崎照晃、大西克則、渡辺俊之、八木秀雄、秋口一郎

西谷 裕、大谷 良\*、富本秀和\*

### [目的]

今回我々は、心不全と非定型的な皮疹の後、根神経炎様の上肢遠位部優位の筋力低下と有痛性感覚障害を来たし、神経伝導検査で脱髓性の変化を示したライム病の1例を経験したので報告する。

### [症例]

■■■ 64歳の女性。心不全の既往がある。■■■年4月頃から、左下肢から足背に小丘疹が集簇して出現し、徐々に全身に拡大した。葉疹が疑われ、内服を一部中止されたが変化なく自然に消退した。5月中頃から右手掌に血庖を伴う小水疱が出現し、右上肢のしびれと疼痛が見られた（図1.）。帶状疱疹ウイルス抗体価上昇を指摘されアシクロビルの投与を受けたが、右上肢の疼痛が増強するため当科を紹介され入院した。右手の小疱疹、腫脹と神経学的には右上肢遠位部優位の筋力低下・有痛性感覚障害と下肢腱反射低下・消失を認めた。血算・生化学では好酸球の上昇を認めた。各種自己抗体、P-ANCAは陰性で、血清帶状疱疹ウイルス抗体価の上昇と抗ライム病抗体（*Borrelia burgdorferi*）を認めた。髄液検査には異常は認めなかった。神経伝導検査では、右上肢だけでなく四肢の運動・感覚神経共に伝導速度低下・振幅低下と伝導ブロックを認め、脱髓の存在が示唆された（図2.）。頸髄MRIで軽度の椎間板ヘルニアを認めたが、症状を説明し得るほど高度の変化はなかった。ペニシリン系抗生素を投与し、肩から前腕にかけてのしびれ・筋力低下は改善したが、手指の疼痛・脱力

が残存したため、電気生理の結果も考慮しステロイド内服を行い症状は改善し、抗ライム病抗体価は陰性化した。

### [考察・結論]

本例では、中国での心疾患がライム病由来かは明らかではないが、来日数ヵ月後に発症しており、慢性期（第3期）の神経症状と考えられた。本邦には *Borrelia burgdorferi* を媒介するダニは殆ど存在しないとされていることから、おそらく中国でスピロヘータに感染後来日したものと思われた。また、Dyck らによるとライム病における末梢神経障害は、軸索変性が主体とされ、本例で認められたような高度の伝導速度の低下や伝導ブロックを示す脱髓性の変化は稀と思われた。さらに本例ではステロイドが有効であった事や、症状改善後も電気生理所見の改善が乏しかった事も含め（表）、Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy(CIDP)の合併も示唆された。

### [文献]

1. Halperin JJ: Nervous system Lyme disease. J Neurol Sci 153: 182-191, 1998
2. Reik L, Jr: Peripheral neuropathy in Lyme disease. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW (eds). Peripheral neuropathy, 3rd edn. Saunders, Philadelphia, pp1401-1411
3. 西山和利、坂井克之、岩坪 威、武田浩一、作田 学：血清抗 *Borrelia burgdorferi* 抗体が

陽性であった多発性单神経炎. 神經内科 39:  
273-278, 1993

図1. 右手掌に血疱を伴う小丘疹を認める。  
(矢印)

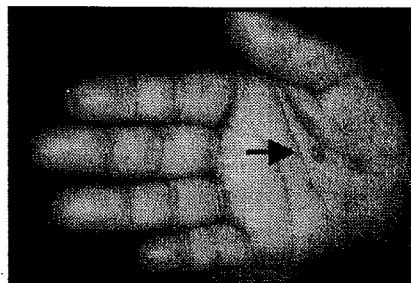


図2. 神經伝導検査所見 (右正中神經)



表. 神經伝導検査の経過

運動神経					(7/27→10/12)
	DL (msec)	Amp (mV)	CV (m/s)	FWL (msec)	
右正中神経	7.3→8.6	2.1→1.4	21→17	47.6→47.8	
左正中神経	5.9→7.3	4.2→4.9	22→21	42.3→---	
右尺骨神経	4.6→4.7	3.1→4.5	26→23	42.6→44.0	
左尺骨神経	4.3→5.2	3.2→1.9	25→30	43.4→42.4	
右脛骨神経	8	0.3	23	---	
左脛骨神経	7.4	0.2	19	---	

(10/12)

感覺神経

	DL (msec)	Amp (mV)	CV (m/s)
右正中神経	---	---	---
左正中神経	4.5→4.8	2.7→5.6	22→21
右尺骨神経	4.8→4.7	1.7→1.6	22→23
左尺骨神経	5.2→5.0	1.8→2.5	21→20
右腓腹神経	5.2→4.0	6.1→9.5	20→23
左腓腹神経	5.6→5.2	5.8→7.6	19→20

DL: distal latency, Amp: amplitude, CV: conduction velocity  
FWL: F wave latency

# 演題番号 A - 19

## ペニシリン耐性肺炎球菌性髄膜炎の1例—抗生素選択についての一考察—

○森田昭彦、小川克彦、大石実、亀井聰\*、水谷智彦\*、細川直登\*\*、熊坂一成\*\*

日本大学医学部付属練馬光が丘病院神経内科、

日本大学医学部内科学講座神経内科部門\*、日本大学医学部臨床検査医学\*\*

### [はじめに]

我々は、アンピシリン・セフトリアキソン併用加療後、カルバペネム系・バンコマイシン併用に変更し髄液細胞增多と意識障害の悪化を認めた、ペニシリン低感受性肺炎球菌性髄膜炎の1例を経験した。

肺炎球菌性髄膜炎では、耐性菌の存在・薬剤最小発育阻止濃度(MIC)が高いこと・耐性菌まで含めた抗菌スペクトラムが広いことから、カルバペネム系抗生素を第1選択として推奨している報告もあるが、その治療法について問題を呈する場合もあると考え本症例を報告する。

### [症例]

63歳の男性。■■■年5月18日より咳・熱感を呈していた。20日朝より40°Cの発熱、意識混濁を認め当院を受診した。来院時、JCS100の意識障害、項部硬直、強直間代性痙攣を認めた。初診時、髄液にて3297/ $\mu$ l(多形核白血球78.7%)の細胞增多、蛋白濃度增多(680mg/dl)、糖濃度低下(1mg/dl)を認め、末梢血白血球26500/ $\mu$ l、血糖266mg/dl、CRP18.44mg/dl認めたことより、細菌性髄膜炎と診断し入院した。

入院時よりアンピシリン(以下ABPC)12g/日・セフトリアキソン(以下CTX)8g/日の投与を開始した。第2病日に髄液細胞数は2377/ $\mu$ l(蛋白濃度800mg/dl、糖濃度1mg/dl、同時血糖189mg/dl)、意識JCS20と改善認めた。初回髄液より肺炎球菌抗原が証明されたため、同日パニペネム・ベタミプロン(以下PAPM-BP)4g/日・バンコマイシン(以下VCM)2g/日へ変更した。しかし、第3病日、髄液細胞数は13173/ $\mu$ lと著増し(蛋白濃度730mg/dl、糖濃度3mg/dl、同時血糖160mg/dl)、意識はJCS100へ再び増悪した。このため、CTX8g/日・

ABPC12g/日の投与を再開し、ABPC・CTX・PAPM-BP・VCMの4剤併用にした。第5病日、髄液細胞数は725/ $\mu$ lと軽快し、意識もJCS3と改善した。第7病日には意識清明となり、項部硬直も消失した。第17病日には髄液細胞数は37/ $\mu$ lと低下した。

初回髄液より培養された肺炎球菌の薬剤感受性は、PCG MIC 1  $\mu$ g/ml(中間)、ABPC MIC 1  $\mu$ g/ml(耐性)、CTX MIC 0.5  $\mu$ g/ml(感性)、PAPM MIC 0.06  $\mu$ g/ml(感性)、VCM MIC  $\leq$  0.25  $\mu$ g/ml(感性)であり、起炎菌はペニシリン低感受性肺炎球菌(PISP)であった。

また、本症例の検出菌の菌膜血清型は19F型で、耐性遺伝子検索では、pbp1a・pbp2x・pbp2bの変異を認め、遺伝子学的にはペニシリン耐性肺炎球菌であった。

意識障害改善後、施行した頭部単純写および頭部CT(骨条件)にて、右前頭骨に骨腫瘍をみとめ、本症は前頭洞と頭蓋内との交通により発症した髄膜炎と考えられた。

### 経過表

	20	22	24	28	1	6	5	9	13	17	21
熱型	39°C										
36°C											
意識障害 JCS100											
JCS10											
JCS0											
髄液細胞数 (/ $\mu$ l)	3297	2377	13173	725	367		37	20	10		
髄液総蛋白 (mg/dL)	680	800	730	195	155		81	63	108		
髄液糖(mg/dl)	1	1	3	16	25		40	32	34		
治療 (用量 g/日)											
ABPC	12	8	4	2	1						
CTX	8	4	2	1	0.5						
PAPM-BP	4	2	1	0.5	0.25						
VCM	2	1	0.5	0.25	0.125						

ABPC : ampicillin, CTRX : ceftriaxone, PAPM-BP : panipenem-betamipron, VCM : vancomycin

### 初回髄液より培養された肺炎球菌の薬剤感受性

	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	感受性	遺伝子変異から推定されたMIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
PCG (ペニシリン)	1	中間	
ABPC (アンピシリン)	1	耐性	2
CTRX (セフトリアキソン)	0.5	感性	1
PAPM-BP (カルバペネム-ベタミプロン)	0.06	感性	0.125
VCM (ベンコマイシン)	≤0.25	感性	0.5

ペニシリン低感受性肺炎球菌  
検出菌の荚膜血清型: 19F型

遺伝子: pbp1a+pbp2x+pbp2b 遺伝子変異株

5. 24 感受性結果報告

### [考察]

臨床症状・髄液所見が悪化した原因として、①今回使用したPAPM-BPの量(4g/日)では治療に十分な量が髄液に移行しなかった可能性、②細菌性髄膜炎の治療では髄液中の薬剤濃度が、起因菌に対する最小殺菌濃度 MBC の10倍以上必要との記載もあり、薬剤髄液濃度は MIC に達していたが治療に十分な量ではなかった可能性の両者があげられる。

後日、血清及び髄液のPAPM濃度を測定したところ、血清ではPAPM 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、髄液ではPAPM 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ (トラフ値)であり MIC 値には達していることから、②の可能性が強く考えられた。

肺炎球菌性髄膜炎では、耐性菌の存在・薬剤最小発育阻止濃度(MIC)が高いこと・耐性菌まで含めた抗菌スペクトラムが広いことから、近年カルバペネム系抗生素を第1選択として推奨している報告が小児例を中心にある。本症例では細菌抗原検査で肺炎球菌が陽性と判定された時点で抗生素をPAPM-BP・VCMへ変更したが24時間後の髄液中細胞数は著増し臨床症状も悪化した。ABPC・CTRXを追加し4剤を併用とした後、髄液細胞数は再度減少し臨床症状も軽快した。

PAPM-BPは欧米では発売されていないが、MICがメロペネムよりも低いこと、抗菌スペクトラムが広く耐性肺炎球菌まで効果があることから、近年、本薬を肺炎球菌性髄膜炎の第一選択薬に推奨している報告がある。しかし、細菌性髄膜炎を対象とした多数例による、従来の ABPC + CTRX (CTX) 療法との比較検討が未だ報告されていないこと・本症における至適用量が臨床的検討から十分に明らかにされていないこと・耐性肺炎球菌性髄膜炎

におけるVCMとの比較検討が未だなされていないことなどから、肺炎球菌性髄膜炎の第一選択薬として位置づけるには、今後の十分な検討の上に慎重になされるべきである。現時点では肺炎球菌性髄膜炎でも、薬剤感受性結果を得るまではカルバペネム系単剤への変更は慎重になされるべきであり、本例のようにABPC・CTRXにVCMもしくはカルバペネム系抗生素を追加投与し経過観察する方が良いと我々は考えた。

### [結論]

- ① 63歳のペニシリン耐性肺炎球菌性髄膜炎の1例を報告した。
- ② 本例では、アンピシリン・セフトリアキソンからカルバペネム系抗生素・バンコマイシン変更時に症状の悪化を認め、アンピシリン・セフトリアキソンの再開にて軽快した。
- ③ 肺炎球菌性髄膜炎でも、薬剤感受性結果を得るまではカルバペネム系抗生素単剤への変更は慎重になされるべきであると考えた。

### [文献]

1. 目黒英典、田村雅治、野口博史、他:ペニシリン耐性肺炎球菌に対するカルバペネム系抗生素 Biapenem (L-627) の抗菌力と化膿性髄膜炎における効果 The Japanese Journal of Antibiotics 47巻12号 Page 1685-1690 (1994.12)
2. Yamaguchi Satoru, Matano Hiromi, Hirota Osamu, 他: 小児におけるペニシリン耐性肺炎球菌血症 福岡大学医学紀要 24巻3号 Page 155-158 (1997.09)
3. 砂川慶介:【感染性髄膜炎】病原体の特徴と治療法・肺炎球菌性髄膜炎 化学療法の領域 2001.06.17(7),1266-1273
4. 河西竜太、田平佳子、藤根里抄、亀井聰、高須俊明: 前頭洞囊腫の術後に発症したペニシリン耐性肺炎球菌による髄膜炎の1成人例 神經治療学 1998.09.15(5),503
5. 亀井聰:細菌性髄膜炎 神經内科 55巻5号 Page 428-433 (2001.11)
6. 新庄正宣:小児の化膿性髄膜炎・ウイルス性髄膜炎 神經内科 55巻5号 Page 449-455 (2001.11)

# 演題番号 A - 20

## 成人細菌性髄膜炎の臨床的研究

神戸市立中央市民病院神経内科

高野真、佐藤和貴郎、形岡博史、坂口学、川本未知、幸原伸夫

### 【目的】

細菌性髄膜炎は治療可能な疾患であり、各種抗生素の開発を中心とする治療法の発達により、その予後も改善されていると言われている。しかしながら、依然として致死率も高く、集中的な治療を要する神経学的緊急症であることに変わりはない。また、近年、薬剤耐性菌の出現により、治療法の選択も議論となっており、基礎的および臨床的に充分な検討がなされる必要があると考える。

今回、我々は、当科に入院した成人細菌性髄膜炎の症例を retrospective に解析し、予後決定因子、治療法の選択等について検討することを目的とした。

### 【対象と方法】

1993年4月から2001年3月までの8年間に神戸市立中央市民病院神経内科に入院した成人細菌性髄膜炎25例を retrospective に解析した。細菌性髄膜炎の診断は血液および脳脊髄液検査にて化膿性髄膜炎と考えられた症例とし、脳脊髄液の培養にて起炎菌が同定できなかつた症例も対象に含めた。

### 【結果】

男性18例、女性7例、平均年齢57.5±15.5歳(31-84歳)であった。入院時、JCS2以上の意識障害を呈した症例が、20例であったが、5例では正常に近い意識状態であった。髄液細胞、髄液蛋白は全例で増加していたが、6例の症例では単核球優位の増加であった。起炎菌は肺炎球菌が12例(48%)で最も多かった。その内訳は、ペニシリン感受性肺炎球菌(PSSP)が9例、ペニ

シリン耐性肺炎球菌(PRSP)が2例(1例は血液培養でのみの同定)、ラテックス凝集反応でのみ同定されたものが1例であった。 $\alpha$ 溶連菌3例、黄色ブドウ球菌が2例、うち1例はメチシリノ感受性(血液培養でのみ同定)、1例はメチシリノ耐性菌であった。インフルエンザ桿菌が1例、*Streptococcus salivarius*が1例であった。起炎菌不明は6例であった。PRSP症例は2000年以降の発症例であった。

代表的な基礎疾患としては糖尿病が7例、慢性肝炎・肝硬変が6例、外傷等による頭蓋骨欠損が3例、中耳炎が2例、副鼻腔炎が2例、悪性腫瘍が2例、慢性関節リウマチが1例、歯根嚢胞が1例であった。免疫能低下をきたす基礎疾患有している症例が多かつたが、全く基礎疾患がない症例も5例認められた。

転帰に関しては、15例が治癒、5例が後遺症を残し、5例が死亡した。死亡例の1例は肝不全による死亡であり、1例は心筋梗塞を合併していた。死亡例は平均年齢74.6歳で、全例、60歳以上であった。後遺症症例のうち3例は軽微なものであり、2例は何らかの介助を要する運動障害・高次機能障害を残した。検討期間を前半4年間(13例)と後半4年間(12例)に分けたとき、死亡例5例のうち4例は前半期であり、後半期の死亡は1例だけであった。しかしながら、後遺症を残した5例のうち4例は後半期の症例であった。

中等度以上の後遺症を残した症例と死亡例を合わせたものを予後不良群とし、予後良好群との間で群間比較をおこなった(表)。予後不良群は予後良好群に比し、年齢が高く、入院時、血

液白血球数と髄液細胞数が有意に低かった。入院時の体温、脈拍数、収縮期血圧、痙攣の有無には差がみられなかった。

治療については、ABPC と CTX (あるいは CTRX) の併用により治療を開始した例が19例と多かった。しかしながら、この治療法で増悪した例が PSSP で1例、ラテックス凝集反応での肺炎球菌例1例に認められた。これらの症例は全例カルバペネム系抗生素にて治癒した。初期治療の違いによる予後の変化に有意な差は認められなかった。

### 【考察】

成人細菌性髄膜炎の死亡率は以前に比べ低下しているが、後遺症を残す率が高くなっていると考えられた。

年齢および初診時、血液白血球数、髄液細胞数の上昇が低いことは成人細菌性髄膜炎の予後不良因子である可能性があると考えられた。

成人細菌性髄膜炎の起炎菌は肺炎球菌が最も多かったが、近年、ペニシリン低感受性およびペニシリン耐性肺炎球菌が増加している。初期治療薬として PAPM/BP を用いることも考慮すべきであると考えられた。

	予後良好群 (n=18)	予後不良群 (n=7)	p値
年齢	52.6±14.0	70.3±11.2	0.05 >
意識(GCS)	12.5±1.7	10.7±3.5	0.24
治療までの日数	3.7±3.9	5.1±7.8	0.88
白血球数 (/μl)	20,956±7232	12,243±5432	0.05 >
CRP (mg/dl)	11.6±10.8	17.1±8.3	0.14
髄液細胞数 (/μl)	2732±2993	271±288	0.01 >
髄液糖／血漿糖 (%)	19.9±17.1	23.3±20.0	0.88

(Mann-Whitney U test)

# 演題番号 A - 21

## 特発性門脈圧亢進症に合併した細菌性髄膜炎の1例

山口大学脳神経病態学（神経内科）

○川井元晴 根来 清 森松光紀

### はじめに

*Streptococcus bovis* は稀な髄膜炎原因菌であり、予後が良好であるが、心内膜炎および大腸悪性腫瘍の合併がみられることがあり、注意を要することがある。我々は、特発性門脈圧亢進症患者に発症した *Streptococcus bovis* による細菌性髄膜炎を経験したので報告する。

### 症例

患者は 78 歳男性。主訴は頭痛・意識障害。既往歴として、■年前立腺肥大手術、■年特発性門脈圧亢進症のため脾摘、■年食道静脈瘤、■年イレウスがあった。家族歴では、父が脳出血、姉がアルツハイマー病、兄が脳梗塞であった。現病歴は、■年 2 月 14 日頃下痢が出現。同月 16 日 39.1°C の発熱、頭痛、腰部痛が出現、また不穏となった。同月 19 日不穏状態の増悪および尿失禁がみられ当科入院した。

入院時所見は、一般内科学的所見では、身長 150cm、体重 50kg。体温 37.3°C であった。血圧 114/59mmHg、脈拍 66/ 分で不整であり、腹部に手術痕があった。神経学的所見では、意識は JCS 3-R。項部硬直 3 横指であり、Kernig 徴候がみられた。右第 5 指徴候が陽性であったが、明らかな筋力低下及び感覚障害はなかった。腱反射は全般的に亢進し、両側 Babinski 徴候が陽性であった。検査所見では、末梢血・生化

学的検査にて、RBC  $321 \times 10^{10}/\text{l}$ , Hb 11.5 g/dl, WBC  $19600 \times 10^6/\text{l}$ , CRP 18.29 mg/dl, Alb 2.4 g/dl, ChE 73 IU/l, GOT 25 IU/l, GPT 23 IU/l, BUN 59 mg/dl, Cre 1.48 mg/dl, NH<sub>3</sub> 13 μmol/l であり、HBS 抗原・抗 HCV 抗体は陰性であった。髄液検査では、初圧 110 mmH<sub>2</sub>O で水様混濁し、蛋白 202 mg/dl、糖 9 mg/dl、細胞数 1349 / μl (分葉球 96.4%，单核球 3.6%)，Cl 116 mmol/l であり、髄液培養にて *Streptococcus bovis* II が検出された。血液培養は陰性であった。軽度の副鼻腔炎を除き頭頸部に感染巣なし。頭部 MRI では、脳表静脈が軽度造影された。腹部 CT では少量の腹水がみられた。

入院後経過 IPM/CS 2g/ 日、CTX 6g/ 日およびグリセオールを投与し、翌日より意識レベルの改善がみられ、CRP も次第に改善した。3 月 1 日には意識清明で神経学的所見異常は消失した。しかし腹水が貯留したためフロセミド投与し、当院消化器内科転科した。

### 考察

*Streptococcus bovis* はヒトや動物の消化管・口腔内にみられ、心内膜炎や菌血症を生ずるグループ D 群 *Streptococcus* である。健常成人の糞便からも 10~16% の頻度で検出される。髄膜炎は新生児及び成人を合わせても稀であり本例を含め 19 例が報告されているのみで

ある。臨床的特徴としては、1. 罹患者はステロイド使用や HIV 感染、糖尿病など易感染性状態にあることが多い、2. 血液並びに髄液培養から診断に至ることが多い、3. 心内膜炎及び消化管合併症が高率にみられる、4. ベニシリン G に高感受性であり予後が良好である、という点である。特に、これまでの報告では死亡は 3 例でそのうち髄膜炎が直接死因となったのは 1 例のみで、抗生素治療に良く反応する。本例にても、薬剤感受性はベニシリン G をはじめ多くのベニシリン系、セフェム系抗生素に高感受性で、治療効果も高かった。

1989 年には *Streptococcus bovis* の生物学的特徴から biotype I および II に細分類された。合併症については、大腸癌は type I が多く、心内膜炎は type II が多い傾向にある。現在までのところ髄膜炎は本例と同じ type II が多い。本例においても特発性門脈圧亢進症およびそれに伴う脾摘術後状態が基礎疾患にあり、さらに

イレウスの既往もあることから何らかの免疫機構の障害および消化管通過障害が起こりやすい状況にあったと思われる。実際、髄膜炎発症前に下痢がみられ腸炎が存在したと考えられた。

消化器疾患を併せ持つ意識障害患者をみた場合には *Streptococcus bovis* に伴う髄膜炎を鑑別すべきである。

#### 文献

- 1) Cohen LF, Dunbar SA, Sirbasku DM, et al : *Streptococcus bovis* infection of the central nervous system : report of two cases and review. Clin Infect Dis. 25 : 819-823, 1997
- 2) Cheung M, Pelot M, Nadarajah R, et al : Neonate with late onset *Streptococcus bovis* meningitis : case report and review of the literature. Pediatr Infect Dis. 19 : 891-893, 2000

表 *Streptococcus bovis* meningitis

Case	血液培養	髄液培養	髄液細胞数 (/μl)	消化器疾患	心内膜炎	備考	転帰	biotype
1 53 M	+	+	140	gastroenteritis	—	HIV (+)	軽快	II
2 70 M	+	+	12750	gastroenteritis	—	糖尿病	死亡	II
3 3d M	+	+	3580	adenoma	—	alcohol		
4 90 F	+	+	5600	母体より検出	—		軽快	不明
5 56 F	+	+	1000	colon Ca	—	—	死亡	不明
6 7w F	—	+	756	放射線性大腸炎	—	lymphoma	軽快	不明
7 79 M	+	+	3493	gastroenteritis	—	—	軽快	不明
8 61 M	+	+	9800	憩室	—	steroid	軽快	不明
9 41 M	—	+	8650	polyp, 憩室	—	steroid	軽快	II
10 37 M	+	+	1251	adenoma	—	—	軽快	不明
11 66 M	+	+	250	偽膜性腸炎	—	HIV (+)	死亡	不明
12 56 M	+	+	69	—	—	steroid	軽快	不明
13 49 F	+	+	6068	—	—	肝硬変	軽快	不明
14 55 M	—	+	1600	—	—	—	軽快	I
15 59 M	+	+	8600	—	—	歯科処置	軽快	不明
16 32 F	—	+	494	—	—	肝硬変	軽快	不明
17 5w F	—	+	1391	—	—	錐体骨欠損	軽快	II
18 4w M	+	+	22	—	—	—	軽快	II
19 78 M(本例)	—	+	1349	gastroenteritis	—	門脈圧亢進	軽快	II

## 演題番号 A - 22

### 頭部外傷後長い年月を経て発症した髄液漏による重症肺炎球菌性 髄膜炎の2例

中野総合病院神経内科、同脳外科\*

○小林高義、久保田叔宏\*、秋元秀昭\*、小松清秀\*

#### はじめに

頭部外傷9年及び40年後という長年月後に発症した髄液漏による重症肺炎球菌性髄膜炎の2例を経験したので報告する。

#### 症例

症例1は30才女性。9年前、交通事故により脳挫傷、気脳症、左前頭骨折の診断で某大学病院に入院。その経過中、遅発性に髄液漏を合併したが保存的加療で軽快。CT上、左前頭葉実質に明らかな異常所見はなかったが、受傷約50日後に外傷性孔脳症と考えられる所見を認めた。その後もそれは残存していたが、通常の生活を送っていた。■年11月、自宅で意識を失って倒れている所を見られ、当院救急外来受診。意識は昏迷、高度の項部硬直、両側Kernig徵候陽性。髄液は、黄色混濁、細胞数8900/mm<sup>3</sup>(多核53%)蛋白512mg/dl、糖0mg/dl。細菌性髄膜炎を疑い、直ちにCTR,X,VCMの投与を開始。後日、髄液培養から肺炎球菌を検出。髄液及び臨床所見は著明に改善。入院中、水様の鼻汁が認められ、テステープで糖反応陽性、髄液漏が疑われた。CT,MRI上、左前頭葉に楔状の実質欠損部があり、内部信号は髄液と一致。左前頭洞内板には、9年前の骨折線に一致した骨欠損があり、前頭洞内に頭蓋内組織が陥入。髄

膜炎軽快後、extraduralにapproachし、骨欠損と左前頭蓋底の硬膜を骨片及びfasciaを用いて修復補強した。術後2年半経ち、髄液漏の再発はなく、経過は順調。

症例2は66才男性。40年前、転落し顔面裂傷。この時、細菌性髄膜炎を併発。その後、全く問題なく過ごしていた。

■年9月上旬から感冒様症状。9月10日朝突然悪寒、嘔吐出現後、数時間でせん妄状態となり、当院救急外来受診。高度の項部硬直、両側Kernig徵候陽性。髄液は、黄色混濁、細胞数3470/mm<sup>3</sup>(多核64%)、蛋白150mg/dl、糖36mg/dl。細菌性髄膜炎を疑い、直ちにCTR,X,VCMの投与を開始。Meningito試験及び髄液培養からペニシリン耐性肺炎球菌を検出。経過中に髄液漏を認め、CT,MRIで、前頭洞亀裂骨折を認め、第36病日に症例1と同様の手術を行い、経過は良好である。

#### 考察

外傷後10年以上経過して発症した遅発性外傷性髄液漏の報告は今までに8例が報告されているに過ぎず、極めてまれな病態である。我々の2例の経験から、適切な抗生素の大量投与による迅速な内科的治療と、髄膜炎治癒後、髄液漏に対して直ちに頭蓋底骨折部に対して有茎筋膜などを使用した髄液漏修復術を行う

ことが、髄膜炎の再発を予防する上で極めて重要であると考えられた。

#### 文献

- 1) Russell T, Cummins BH:  
Cerebrospinal fluid rhinorrhea 34  
years after trauma: a case reports  
and review of the literature.  
Neurosurgery 15:705-706, 1984
- 2) Okada J, Tsunoda T, Takasugi S,  
et al.: Unusually late onset of  
cerebrospinal fluid rhinorrhea  
after head trauma. Surg Neurol  
35:213-217, 1991
- 3) 時里香、稻富雄一郎、米原敏郎、藤  
岡正導、内野誠：頭部外傷 22 年後  
に発症した髄液漏とともに細菌性  
髄膜炎の 1 例。臨床神経 41 : 435-  
437, 2001

# 演題番号 A - 23

## 肝臓癌の治療中、化膿性髄膜炎および脳室炎を併発した 中年男性の一例

聖マリアンナ医科大学神経内科、同消化器・肝臓内科\*

○本間裕子、白石眞、柳澤俊之、眞木二葉、杉原浩、高橋洋一、鈴木由佳\*

### 目的

脳室炎は、新生児では化膿性髄膜炎に高率に合併するが、成人例では外傷、脳腫瘍、脳室内操作の術後などに発症することが知られている。

今回我々は、肝臓癌治療中に化膿性髄膜炎および脳室炎を発症した成人例を経験し、貴重な症例と考え報告する。

### 症例

45才男性。既往歴に高脂血症、高尿酸血症あり。主訴は悪寒、発熱、下痢。■年1月21日、中国へ渡航。渡航直後より悪寒、39℃台の発熱を認め、1月24日帰国後より下痢が出現、1月25日当院受診。白血球数16,000 /  $\mu$ l、CRP 28.5 mg/dl、腹部CT上、多発する低吸収病変を認めることより多発性肝臓癌と診断。SBT/CPZ 2 g/dayによる治療を開始。腫瘍ドレナージによる腫瘍培養、血液培養でKlebsiella pneumoniaeを同定した。1月28日頃より頭痛、項部硬直が出現、髄液検査上、色調は混濁、細胞数8,336 /  $\text{mm}^3$ （単核球816、分葉核球7,520）、糖40 mg/dl、蛋白10.9 mg/dlより化膿性髄膜炎と診断。CTX 4 g/day、MEPM 2 g/dayの投与により髄液所見は細胞数1,568 /  $\text{mm}^3$ と軽度改善、髄膜刺激症状、血液データの改善、肝腫瘍の縮小を認めていた。2月21日、突然複視が出現、眼球運動障害を呈し、頭部MRI T<sub>2</sub>強調画像上では、第四脳室周囲に限局した高信号域、ガドリニウムによる造影効果を認め、経過より脳室炎と診断した。治療は、MEPM 2 g/dayとステロイドセミパルスを行った。その後、複視、眼球運動障害の改善、髄液細胞数44 /  $\text{mm}^3$ 、糖51 mg/dl、蛋白74 mg/dlへと改善し退院となった。

### 考察・結論

成人の脳室炎で、髄膜炎に化膿性脳室炎を合併したのは稀であり、不十分な抗生物質の投与による髄膜炎の遷延化は否定できなかった。この髄膜炎の遷延化により何らかの髄液の通過障害を起こし髄液の流れの変化が加わった結果、脳室炎が起きたのではないかと推測した。脳室炎を併発するような重症髄膜炎では、抗生物質の充分な投与、及び多剤併用療法が有効であった。

### 文献

- 1) Gilles FH, Jammes JL, Berenberg W:Neonatal meningitis. Arch Neurol 34:560-562, 1977
- 2) Salmon JH:Ventriculitis complicating meningitis. Amer J Dis Child 124: 35-40, 1972
- 3) Osborn JS, Sharp S, Hanson EJ, MacGee E, Brewer JH: Staphilococcus epidermidis ventriculitis treatment with vancomycin and rifampicin. Neurosurgery 19:824-827, 1986
- 4) Walsh TJ, Schlegel R, Moody MM, Costerton JW, Salcman M:Ventriculoatrial shunt infection due to Cryptococcus neoformans :An ultrastructural and quantitative microbiological study. Neurosurgery 18:373-375, 1986

- 5) 吉村菜穂子, 相馬芳明: 発症早期に頭部MRIで  
脳室炎の所見を示した結核性髄膜脳炎の1剖検  
例. 神經内科 38:597-601, 1993
- 6) Barloon TJ, Yuh WT, Knepper LE, Biller J, Ry  
als TJ, Sato Y: Cerebral ventriculitis : MR fi  
ndings. J Comput Assist Tomogr 14:272-275, 19  
90
- 7) Laskin OL, Stahl-Bayliss CM, Morgello S:  
Concomitant herpes simplex virus type 1 and  
cytomegalovirus ventriculoencephalitis in  
acquired immunodeficiency syndrome. Arch Neu  
rol 44:843-847, 1987
- 8) American academy of pediatrics, committe  
e on infectious disease: Therapy for childr  
en with invasive pneumococcal infections. A  
merican Academy of Pediatrics Committee on  
Infectious Diseases. Pediatrics 99:289-299,  
1997
- 9) McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad  
UB, Terhi K, Kanra GY, et al.: Dexamethasone  
as adjunctive therapy in bacterial meningit  
is. A meta-analysis of randomized clinical t  
rials since 1988. J. A. M. A. 278:925-931, 1997
- 10) Coyle PK: Glucocorticoids in central ner  
ves system bacterial infection. Arch Neurol  
56:796-801, 1999

# 演題番号 A - 24

## PRSPによる細菌性髄膜炎の2例 —髄液中サイトカイン値と難聴について—

山口大学小児科

○伊住浩史、松藤博紀、百中 宏、市山高志、古川 漸

【はじめに】過去10年間に当科に入院した24例の細菌性髄膜炎のうち肺炎球菌による症例は5例（年齢：5ヶ月～2才、性別：男児2例、女児3例。）だった。起因菌は3例がペニシリン感受性肺炎球菌（PSSP）で後遺症なく治癒したが、2例はペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）で入院当初から難聴を認めた（表1）。

【症例1】5ヶ月男児。前日から発熱あり、入院当日に痙攣出現し入院した。受診時に肺雜音聴取され、大泉門膨隆、項部硬直、Kernig徵候がみられた。入院時検査所見ではWBC 10090/ $\mu$ l, CRP 15.7mg/dl。髄液検査では細胞数1552/3  $\mu$ l(分葉核/単核球=95/5), 蛋白238 mg/dl, 糖9 mg/dl。髄液の細菌培養検査から Streptococcus pneumoniae (PRSP) が同定された。髄液中IL6 152990 pg/ml (正常<3.1), TNF $\alpha$  1492 pg/ml (正常<4.4), soluble TNF receptor (sTNFR) 10.49ng/ml (正常0.16-1.72) と高値だった。また入院時から聴覚誘発電位で左高度難聴が認められた（表2）。バニペネム・ベタミプロン（PAPM・BP）セフピロム投与され、デキサメタゾン療法も施行された。また経過中痙攣が認められたため、抗けいれん薬が投与された。両側高度難聴を残した。

【症例2】6ヶ月女児。入院5日前から発熱を繰り返し、4日前から近医でセフジトレニビポキシルを処方された。前日から嘔吐が見られ入院。受診時に大泉門膨隆、咽頭発赤、項部硬直、Kernig徵候が見られた。入院時検査所見ではWBC 22100/ $\mu$ l (N-band 24%, N seg. 53%, lym. 13%), CRP 20.9 mg/dl。髄液検査では細胞数6300/3  $\mu$ l(分葉核/単核球=93.5/6.5), 蛋白 105 mg/dl, 糖 61 mg/dl。細菌培養検査で血液・髄液からStreptococcus pneumoniae (PRSP) が同定された。髄液中IL6 59876 pg/ml, TNF $\alpha$  54.9 pg/ml, sTNFR 2.45 ng/ml だった。PAPM・BP投与、デキサメタゾン療法施行された。難聴は軽快し退院した。

【考察】近年、肺炎球菌の耐性化が問題となり細菌性髄膜炎の起因菌もPRSPが増加してきている。当院が経験したPRSPによる細菌性髄膜炎の2乳児例では治療開始時の髄液サイトカイン値と後遺症（難聴）が相關していた。細菌性髄膜炎では入院時の髄液中サイトカイン値測定は炎症の程度およびその後の後遺症併発の有無の予測に有用であることが考えられた。またPRSPによる髄膜炎では難聴の合併に注意すべきと考えた。

表 1

No.	年齢・性別	起因菌	難聴
1	6ヶ月女児	PSSP	-
2	2才女児	PSSP	-
3	10ヶ月男児	PSSP	-
4	5ヶ月男児	PRSP	+
5	6ヶ月女児	PRSP	+

表2

	症例1	症例2
(治療開始前) 髓液中 soluble TNF receptor (正常0.16-1.72)	10.49 ng/ml	2.45 ng/ml
(治療開始前) 髓液中 IL6 (正常<3.1) TNF $\alpha$ (正常<4.4)	152990 pg/ml 1490 pg/ml	59876 pg/ml 54.9 pg/ml
(入院時) 血清CRP 髓液細胞数	15.7 mg/dl 1552 /3 $\mu$ l	20.9 mg/dl 6300 /3 $\mu$ l
聽覚誘発電位閾値 (入院時)	3病日 (左) >80dBHL (右) 20 dBHL	3病日 (左) 40 dBHL (右) 80dBHL
(退院時)	49病日 (左) >100dBHL (右) >100dBHL	25病日 (左) 15dBHL (右) 20dBHL
予後	高度難聴	難聴軽快

# 演題番号 A-25

## 血管炎を併発し重症化した *S.milleri* による髄膜脳炎

昭和大学神経内科

○新井大輔，堀部有三，石原健司，長谷川幸祐，市川博雄，河村 滉

### はじめに

我々は、連鎖球菌 *Streptococcus milleri*(*S. milleri*)を起炎菌とする細菌性髄膜脳炎例を経験した。複数の梗塞・水頭症・クモ膜下出血、動脈瘤を合併し、重度の意識障害・四肢麻痺を呈した。種々の治療により若干の改善を認めたが、重度の後遺症を残す結果となった。本例は細菌性髄膜脳炎に合併した脳主幹動脈の血管炎により、血管攣縮が生じ梗塞を、また動脈壁の壊死が生じ、動脈瘤及びクモ膜下出血を来たし重症化したものと考えた。

### 症例

症例は51歳男性。■年4月上旬より感冒症状が持続、6月28日に意識障害が出現し入院した。発熱(41℃)、意識障害、項部硬直、四肢の不随意運動を認めた。抗生素投与(ABPC+CTRX)により加療したが意識障害は増悪し、切迫脳ヘルニア及び四肢麻痺を合併した。髄液細胞培養からは陰性であったが、動脈血培養から連鎖球菌 *S. milleri* が検出された。MRIでは動脈支配域を超えた複数の梗塞・水頭症・クモ膜下出血の所見を、MRAでは複数の主幹動脈に狭窄、左内頸・中大脳動脈分岐部

に動脈瘤を認めた。症状は徐々に改善し、水頭症に対してV-Pシャント術を施行するに至った。その後、意識状態は徐々に改善したもの、重度の遷延性意識障害を残す結果となった。

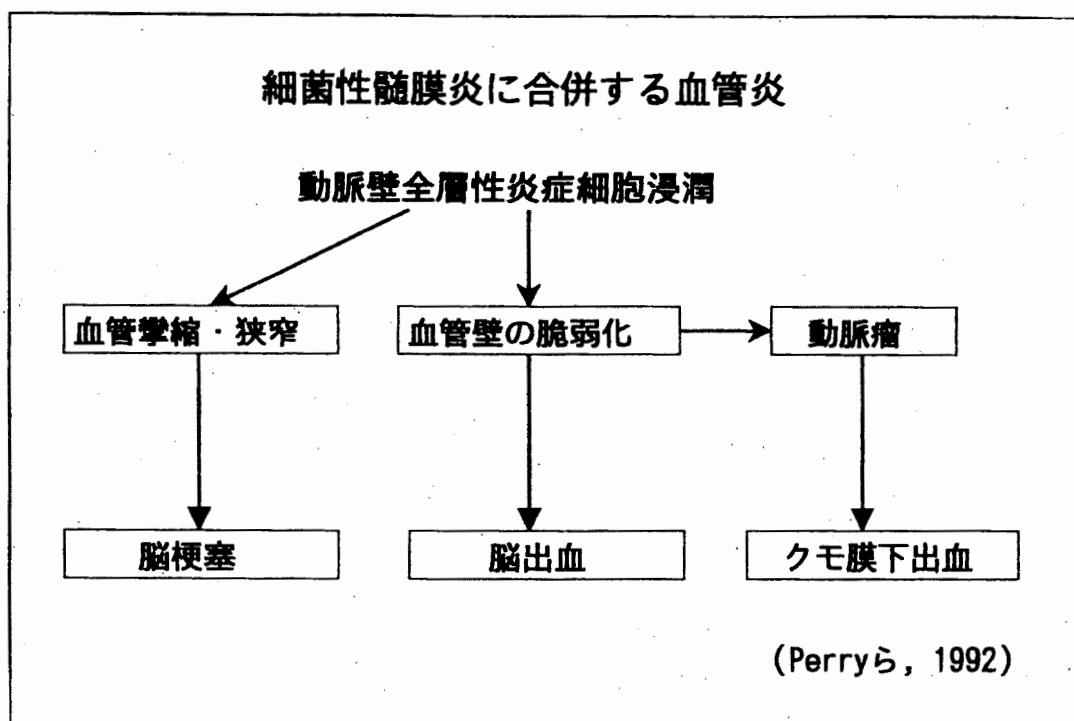
### 考察

本症例の特徴として、細菌性髄膜脳炎の経過中に、複数の主幹動脈支配域にわたる脳梗塞・脳動脈瘤・クモ膜下出血を合併した点、また切迫性脳ヘルニア、水頭症を合併し、意識障害の増悪および四肢麻痺を呈し、重篤な経過を辿った点が挙げられる。Perryらは、血管炎を合併した重症細菌性髄膜炎死亡例の剖検所見より、血管炎が与える影響について、図のように考察している。すなわち、動脈壁全層に炎症細胞が浸潤した結果血栓形成・狭窄がおこり脳梗塞、血管壁の脆弱化が生じ脳出血、もしくは動脈瘤を形成して、場合によってはクモ膜下出血を引き起こす。我々の症例は、これらの病態をすべて合併したため、重篤な経過を辿ったものと考えられる。

## 文献

- 1) Molina JM, Leport C, Bure A, et al: Clinical and bacterial features of infections caused by *Streptococcus milleri*. *Scand J Infect Dis*;23(6):659-666, 1991
- 2) Perry JR, Bilbao JM, Tremor Gray: Fatal Basilar Vasculopathy Complicating Bacterial Meningitis. *Stroke*; 23:1175-1178, 1992
- 3) 宮里 幹也, 大井 長和, 杉本 精一郎, ほか. 副鼻腔炎をfocusとする重症細菌性髄膜炎に脳血管障害を併発した2成人例—脳血管傷害の発生機序と治療について—. *臨床神経*; 36:1083-1088, 1996

図 細菌性髄膜炎による血管炎が与える影響



## 演題番号 A - 26

再生不良性貧血患者に合併したインフルエンザ桿菌脳炎の一例

弘前大学医学部第三内科、弘前大学医学部脳研神経統御部門\*

○木村珠喜、富山誠彦、前田哲也、村上千恵子、大和博、古澤健一、  
須田俊宏、馬場正之\*、松永宗雄\*

[目的] 今回我々は再生不良性貧血患者に合併した *Haemophilus influenzae* 脳炎の成人発症の症例を経験したので報告する。

[症例] 患者は 71 歳の男性。69 歳で再生不良性貧血と診断され輸血による治療を受けていた。■年 12 月初旬(71 歳)より物忘れ、ミオクローヌス様の不随意運動、突進現象を伴う小刻み歩行、安静時振戦が出現した。物忘れは亜急性に進行し 1 月中旬には訳のわからない話をするようになった。2 月初旬には動作緩慢となり、2 月末には殆ど動けなくなり、ミオクローヌスは消失した。CJD 疑いにて■年 3 月 7 日入院となった。入院時、体温 37.1°C。意識は JCS10。質問には応答するが、応答はしばしば不適当で指示に従えなかった。自発語・自発運動は殆ど見られず。四肢・頸部に鉛管様固縮を認めた。嚥下障害のほか脳神経系に異常を認めず。頭部 MRI では脳萎縮のほか異常所見を認めなかった。髄液検査では細胞数 2 個/3mm<sup>2</sup>、蛋白 139 mg/dl、糖 67 mg/dl (血糖 124 mg/dl) と髄液蛋白の増加を認めた。脳波は全般的に徐波化していたが PSD は見られず。血液検査では赤沈亢進と CRP 軽度上昇 (2.1 mg/dl) 及び汎血球減少を認めた。入院後 SBT/CPZ 投与開始したが 37.0~37.5°C の発熱及び炎症所見の改善を認めず 3 月 15 日より MEPN に変更した。意識レベルは軽快し 3 月中旬には自発語が見られ 3 月下旬には JCS1、つじつまの合うことを話すようになった。4 月 1 日 CRP 陰性化し MEPN 中止したが 4 月 3 日誤嚥性肺炎を呈し、敗血症性ショック・ARDS を併発した。全身状態の悪化に伴い意識レベルも低下した (JCS20)。MEPM 投与を再開し 4 月 10 日頃には肺炎・ショックから軽快するも意識障害は遷延した。髄液検査では細胞数 3 個/3mm<sup>2</sup>、蛋白 128 mg/dl、糖 150 mg/dl (血糖 253 mg/dl)。一般細菌・結核菌培養陰性であったが髄液 H. influenzae type b 抗原陽性であることが判明した。MEPM に加え ABPC を併用した。意識障害は軽快し 4 月 15 日には JCS3 となり髄液 H. influenzae type b 抗原は陰性化した。4 月 23 日には JCS2 まで回復した。

[考察・結論] 本症例は、成人の重症再生不良性貧血患者に生じたインフルエンザ桿菌脳炎の症例であった。インフルエンザ桿菌脳炎は成人発症の報告は少なく、小児で発症することが殆どである。免疫不全患者に原因不明の痴呆や意識障害を認めた場合、インフルエンザ桿菌脳炎に留意すべきであると考えられた。

# 演題番号 A-27

## リステリア脳幹脳炎と分離株のゲノム解析

久留米大学医学部第一内科

中尾栄男, 今泉登史宏, 藤本 浩, 三浦夕美子, 綾部光芳, 庄司紘史

日本獣医畜産大学公衆衛生学

本藤 良, 植田富貴子, 落合由嗣

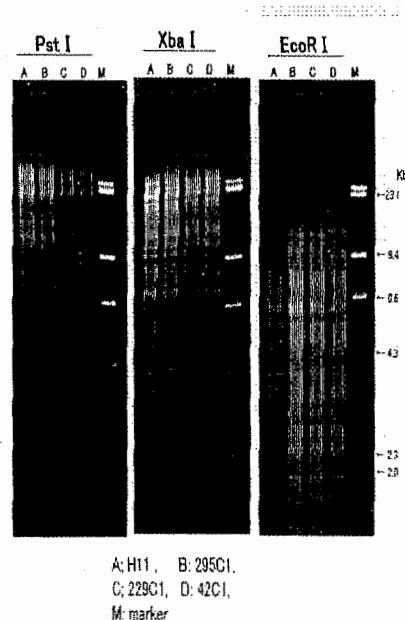
[目的] *Listeria monocytogenes*(Lm)は人畜共通感染症として知られているが、近年増加傾向にある。Lmによる脳幹脳炎例を報告するとともに、血液からの分離株のゲノム解析を報告する。

[症例] 51歳女性、生来健康であった。[REDACTED]年12月28日より感冒様症状（頭痛・発熱）が出現。左顔面のしびれ、右上下肢の小脳症状もみられ、近くの脳神経外科に入院。複視もみられ、[REDACTED]年1月4日に髄液細胞増加を認めたため脳幹脳炎を疑われ、1月7日に当科に転院した。神経学的所見：左顔面の感覚低下、両眼外転障害、四肢・体幹失調を認めたが、四肢筋力、筋緊張は正常であった。血算、生化学、電解質異常なし。血清ウイルス抗体価はHSV, VZV, CMV, EBV, influenza A, Bすべて陰性。血液培養 L.m 陽性。髄液検査；初圧 110mmH<sub>2</sub>O, 細胞数 38/μl (リンパ球 98%), 蛋白 43mg/dl, 糖 48mg/dl, 細菌培養は陰性。血液培養から分離された L.m 株は、血清学的に 4b と判別された。

[ゲノム構造の解析] 市販の鶏、豚、牛肉から分離されている血清型 4b の 8 株との異同を比較検討した。PCR および塩基配列の解析領域は、iap 領域内・多型領域の 687bp を鋳型とした PCR・増幅 DNA 断片を制限酵素切断解析に用いた。塩基配列の解析には、iap 遺伝子内の 810bp をターゲットとした。L.m 4b 9 株の染色体 DNA

について、各種制限酵素での切断パターンを各菌株間で比較した。患者分離株は鶏肉より分離された株と同一パターンを示し（図）、iap 遺伝子領域でのゲノム構造で 3 株において同一ゲノム構造を示していた。これらの所見より汚染鶏肉から患者への感染が示唆され、そのルートの解明も期待される。

[考察・結論] L.m による髄膜炎や脳幹脳炎が食品を介した感染との本邦における evidence はなく、本例の場合特に鶏肉を食べた病歴もはっきりしていない。しかし、久留米近辺の L.m による脳幹脳炎患者からの分離株が鶏肉由来の分離株と同一ゲノム構造であった。今後、本症例の検討結果は感染経路等への疫学的解析に参考になるものと思われる。



# 演題番号 A - 28

## 経過より抗生物質が有効と考えられ細菌感染が原因と推定された 肥厚性硬膜炎の一例

新潟大学脳研究所 神經内科、\*現東京大学大学院医学系研究科 神經内科

○大嶋 一美、小宅 瞳郎、高木 正仁、原 賢寿、木村 哲也、田中 恵子、辻 省次\*

### はじめに

肥厚性硬膜炎はMRIを中心とする画像診断法の進歩により容易に診断可能となったが、その原因はしばしば特定困難で治療に際して難渋することもある。その中で感染症によるものは治療が充分可能であるという点で重要である。今回我々は起因菌を特定し得なかったものの、髄液所見や治療に対する反応経過から細菌感染が原因として推定された肥厚性硬膜炎の一例を経験した報告する。

### 症例

症例は69歳の女性。慢性関節リウマチ(RA)でプレドニソロン5mg内服中であった。入院2ヶ月前より右眼から右側頭部の刺すような痛み、右眼の外転神経麻痺、右三叉神経第1枝の感覚低下が出現。トロザ・ハント症候群を疑いプレドニソロン40mg内服による治療を開始したが改善なく、右眼瞼下垂も出現したため当科に入院した。入院時身体所見では39℃台の発熱、内眼筋麻痺を伴う右III、IV、VI神経麻痺と軽度の左VI神経麻痺を認めた。眼窩部の浮腫や充血、眼球突出は認めなかつた。検血では白血球14310/ $\mu$ l、CRP19.7mg/dlと強い炎症所見を認めた。髄液検査では細胞数691/mm<sup>3</sup>(多核球優位)と増加、糖78mg/dl(血糖188mg/dl)と軽度低下し、蛋白68mg/dl、IgG 8.5mg/dlと上昇認めた。MRIでは右に強く両側の海綿静脈洞部と右小脳テントでの硬膜肥厚と造影剤による増強効果、蝶形骨洞、篩骨洞粘膜の軽度肥厚、右乳突蜂巣内の水分貯留を認めた。全身の強い炎症反応を伴う点、髄液での多核球優位の細胞增多、前医でのプレドニソロンが無効であったことなどから肥厚性硬膜炎の原因として細菌感染を第一に考えIPM/CS 1.0g/

日とINH 0.3g/日で治療を開始した。治療開始後速やかに解熱し頭痛は消失した。20日目にはCRPは陰性化した。38日目の髄液検査で細胞数15/mm<sup>3</sup>(多核球2 単核球12)の改善を確認しIPM/CSを中止した。神経学的にはごく軽度の右VI麻痺が残存するのみにまで改善した。繰り返し行った髄液培養では一般菌、結核菌、真菌は分離されなかつた。血清学的検査では抗核抗体33.9 indexと軽度上昇していたが、MPO-ANCAとCR3-ANCAはともに陰性。血清ACE値は5.2IU/lと正常範囲内であった。INHは治療開始後18日目に中止し、プレドニソロンも22日目から漸減し発症前の5mg/日に減量したが症状の再燃はなかつた。入院6ヶ月後のMRIでは硬膜の肥厚は改善した。

### 考察

本例では治療経過から何らかの細菌感染による肥厚性硬膜炎と診断した。本例では経過13年に及ぶRAがあり、肥厚性硬膜炎の原因としてRAによるものとの鑑別が重要である。表1に細菌感染あるいはRAが原因と推定される肥厚性硬膜炎の報告例を示す。細菌感染によるものでは中耳炎、副鼻腔炎、empyemaなど原因となる感染巣が明らかな例が多く細菌感染を疑う手がかりとなる。起因菌の証明は検体の得やすい髄液から分離される例はなく、硬膜などの生検組織から分離培養されることがほとんどである。しかし石井らの症例のように抗生物質のみで軽快した症例において硬膜生検で微小膿瘍を証明したような例でも菌が分離されないと、感度は高くないという問題がある。次にリウマチ性肥厚性硬膜炎との鑑別の点から検査所見について記す。細菌感染例ではCRP高値や赤沈の強い亢進を示すが、一方で血清学的には炎症反応を示さない例もあ

る。さらにこれらの炎症反応の程度はリウマチ性のものと重複する。髄液細胞数についても細菌感染例では著明な細胞增多を示す例もあるが、単核球優位の中等度增多に止まることもあり、リウマチ性との鑑別は必ずしも容易ではない。肥厚性硬膜炎の治療においてはステロイドホルモンが使われることが多いが、常に感染の可能性も考え充分量の抗生物質を併用すべきと考えた。

#### 文献

- 1) 石井亜紀子ら：中耳炎の波及により Garcin 症候群を呈し、治療が奏効した肥厚性硬膜炎の1例. 臨床神経 31.8:837, 1991
- 2) 西岡亮治ら: *Propionibacterium acnes* を検出した慢性肥厚性硬膜炎の1例. 臨床神経 35.5:526, 1995
- 3) 中馬越清隆ら: 多発性脳神經麻痺を呈する慢性肥厚性脳硬

膜炎における治療法の検討: 抗生物質および抗結核薬の有用性について. 神經治療 15:23, 1988

4) W. Nemzek et al: MR Features of Pachymeningitis Presenting with Sixth-Nerve Palsy Secondary to Sphenoid Sinusitis. AJNR 16:960, 1995.

5) 日野英忠ら: Rheumatoid meningitis. 神經内科 42:70, 1995

6) 大塚美恵子ら: リウマチ性肥厚性硬膜炎の一例. 臨床神経 37.9:834, 1997

7) Yuh WTC et al: Evaluation of pachymeningitis by contrast-enhanced MR imaging in a patient with rheumatoid disease. AJNR 11:1247, 1990

報告者	年齢 性別	近接する 感染巣	RA 罹患	症状症候	CRP (mg/dl)	CSF 所見			治療経過
					ESR (mm/h)	細胞数	単	多	
石井ら <sup>19</sup> 1990	55F	左中耳炎	—	左Ⅲ-XII	10.1 113	33	33	0	PIPC, IPM, CEZ で軽快
西岡ら <sup>29</sup> 1994	30F	なし	—	頭痛 瘙癬	<0.3 8	51	43	8	PIPC, 抗痙攣薬で 改善
中馬越ら <sup>39</sup> 1998	67F	なし	—	両V-X 右XI	9.7 141	314	307	7	PIPC, ABPC LMOX
Nemzek <sup>49</sup> 1995	17M	左中耳炎	—	両II VI	記載なし	1600, 99%多核	副鼻腔陰性 副鼻腔粘膜より	手術で視力 改善	
	68F	蝶形骨洞炎	—	右VI	記載無し	記載無し	Staphylococcus	抗生素で改善	
Uemura ら 1995	66F	前頭部 empyema	—	不全四肢麻 痺	記載無し	記載無し	Empyema より P.aeruginosa	記載無し	
本例	69F	中耳炎無し 副鼻腔炎無し	13年	右ⅢIVVI 左VI	19.7 52	691 138 551	髓液培養陰性	IPM/CS で軽快	
日野ら <sup>59</sup> 1995	57F	—	8年	左片麻痺 左痙攣	9.3 83	109 78 31	髓液、硬膜とも 培養陰性	PSL で改善	
大塚ら <sup>69</sup> 1997	53F	—	15年	左ⅢIVVI 両IXX	30.5 53	3 3 0	髓液、硬膜とも 培養陰性	PSL, デカドロン で改善	
Yuh ら <sup>79</sup> 1990	57F	—	15年	頭痛	記載無し 8	10 10 0	記載無し	記載無し	

# 演題番号 A - 29

## 神経疾患における *Helicobacter pylori* 感染率の検討

鳥取大学医学部脳神経内科

○井尻珠美, 竹島多賀夫, 福原葉子, 楠見公義, 古和久典, 中島健二

### はじめに

*Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 感染は胃炎や消化性潰瘍などの重要な原因とされているが、近年虚血性心疾患、レイノー現象、動脈硬化のような血管障害との関連が指摘されつつある。また欧米では *H. pylori* 感染がパーキンソン病の発症に関与する可能性も示唆されている。今回我々は、本邦におけるパーキンソン病(PD)、アルツハイマー型老年期痴呆(SDAT)、脳梗塞(CVD)患者について *H. pylori* 感染率を調査し、*H. pylori* 感染が発症に関与するか否かを検討したので報告する。

### 対象と方法

#### 1. 対象

消化器症状のない対照(CTL) 138例(平均年齢30.3才)、およびPD患者66例(69.4才), SDAT患者76例(74.3才), CVD患者84例(69.4才)を対象とした(表1)。

表1	例数	男:女	平均年齢±SD(才)
CTL	138	58:80	30.3±8.7
PD	66	28:38	69.4±10.8
SDAT	76	12:64	74.3±7.9
CVD	84	51:33	69.4±12.1

#### 2. 方法

十分な説明を行った後、文書で同意を得たものより静脈採血を行い、検体を血清分離したのち凍結保存した。血清中の IgG クラス抗 *Helicobacter pylori* 抗体を ELISA 法 (MBL 社製スマイトスト) にて測定した。判定は測定値が 50U/ml 以上を陽性、30 U/ml 未満を陰性、30~50U/ml を判定保留とした。有意差検定は多項ロジスティック解析を用いた。またオッズ比および 95% 信頼区間を算出した。

### 結果

*H. pylori* 陽性者は CTL34 人(感染率 24.6%)、PD 患者 28 人(42.4%)、SDAT 患者 50 人(65.8%)、CVD 患者 47 人(65.8%) であった。また判定保留域にあたるものは CTL4 人(2.9%)、PD 患者 7 人(10.6%)、SDAT 患者 2 人(2.6%)、CVD 患者 8 人(9.5%) みられた。判定保留域を陽性・陰性とした場合双方において有意差検定を行った。疾患群において陽性者が多くみられたが、平均年齢が疾患群で高く、*H. pylori* 感染率は年齢とともに上昇するため、性別・年齢調整を行うと、PD・SDAT・CVD ともに対照群と比較し有意差はみられなかった。オッズ比は PD 患者 0.39(95% 信頼区間、0.09~1.53)、SDAT 患者 1.24(0.16~3.00)、CVD 患者 0.62(0.16~2.41) であり、いずれも 95% 信頼区間は 1.0 を含み、統計学的に有意差はみられなかった(図1)。

Odds Ratio

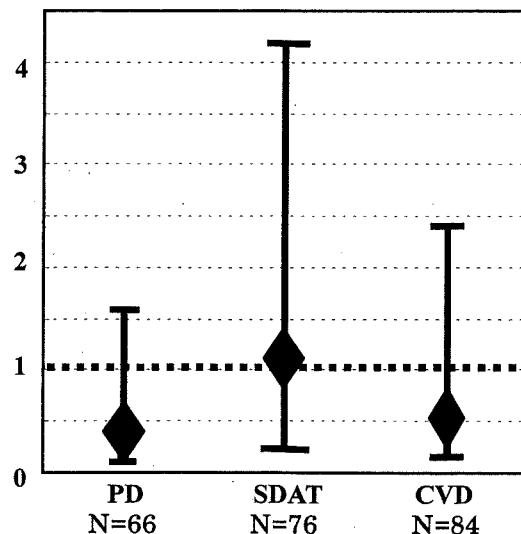


図 1. Odds Ratio (95% 信頼区間)

## 考察

*H. pylori* の病原因子は、胃上皮へ遊走のための鞭毛、アドヘジンなど菌体表面の各種接着因子、抗貪食作用を示すカタラーゼ、SOD、胃上皮細胞の空胞化変性を惹起するサイトトキシンの空胞化毒素、胃上皮細胞のサイトカイン誘導に関連する cag pathogenicity island、顆粒球の遊走や活性化によって生じる種々のサイトカイン、ウレアーゼによるアンモニアの産生、熱ショック蛋白などが挙げられる。

*H. pylori* 感染と血管障害は冠動脈疾患より関連が指摘されるようになった。近年脳梗塞患者と *H. pylori* 感染率の関与がいわれるようになり、脳梗塞患者にて感染が多い、また実際に頸動脈より *H. pylori* DNA を確認したという報告も認められている。関与するメカニズムとしては慢性感染に対する炎症反応より凝固系・脂質代謝の異常が惹起され、動脈硬化を引き起こすのではと考えられている。

また *H. pylori* と PD との関連も欧米で指摘されており、PD 患者で消化性潰瘍が多い、血清抗体価が高値であったとの報告がみられる。関与しているメカニズムについては未だ明らかではないが、*H. pylori* がドバミン吸収を阻害、またはドバミンニューロンへの自己免疫反応による阻害などが考えられている。

*H. pylori* と AD との関連については、近年 AD が慢性炎症に由来し、神経細胞の変性に関与しているとの仮説の元で考えられているが、現在のところ感染率が高いという報告はみられない。

今回の結果では、PD、SDAT、CVD とも *H. pylori* 感染との関連は明らかではなかったが、少數例での検討であり、今後さらに例数を増やして検討する必要があると考えられた。

## まとめ

1. 本邦における PD、SDAT、CVD 患者の *H. pylori* 感染率を検討した。
2. 今回の結果からは PD、SDAT、CVD 患者において *H. pylori* 感染の関与は明らかではなかった。

## 参考文献

1. Pierantozzi M, Pietrojasti A, et al. Helicobacter pylori-induced reduction of acute levodopa absorption in Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 2001;50:686-7
2. Pierantozzi M, Pietrojasti A, et al. Reduced L-dopa absorption and increased clinical fluctuations in *Helicobacter pylori*-infected Parkinson's disease patients. *Neurol Sci* 2001;22:89-91
3. Dobbs SM, Dobbs RJ, et al. Link between *Helicobacter pylori* infection and idiopathic parkinsonism. *Med Hypotheses* 2000;55:93-8
4. Markus H, Mendall M. *H.pylori* infection: a risk factor for ischemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:104-7
5. Malnick SD, Goland S, et al. Evaluation of carotid arterial plaques after endarterectomy for *H.pylori* infection. *Am J Cardiol* 1999;83:1586-87
6. Blasi F, Denti F, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *H.pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol* 1996;34:2766-69
7. 川上正人、前原真司他. 神経疾患におけるヘルコバクターピロリ感染の臨床的意義. *Therapeutic Research* 1996;17: 246-250
8. McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev* 1995;21:195-218
9. Aisen PS, Davis KI, et al. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:588-93
10. McGeer PL, Schulzer M, et al. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996;47:425-32

# 演題番号 A - 30

## マイコプラズマによる神経筋感染症

福井医科大学第二内科

○濱野忠則, 米田 誠, 熊野貴規, 矢野成昭, 中川広人, 筒井広美,

林 浩嗣, 山村 修, 藤山二郎, 栗山 勝

### はじめに

Mycoplasma pneumoniae は呼吸器感染症以外に種々の神経症状を呈することが知られている。われわれはマイコプラズマ感染に続発し、神経筋症状を呈した4例を経験したため報告する。

### 症例

症例1：23歳、男性。■■■年10月6日より鼻汁、咳嗽が出現。徐々に症状は増悪。10月9日昼頃から頭痛、嘔気出現。10月11日起床後高度の全身倦怠感、下肢の冷感、両脇腹の痛みを自覚。40℃の発熱も出現し、歩行困難となり精査加療目的で入院。両下肢対麻痺。四肢深部反射亢進、両側 Babinski 微候陽性。T4以下の痛覚鈍麻、膀胱直腸障害を認めた。マイコプラズマ抗体価 40960倍、寒冷凝集反応 (CHA) 2048倍。髄液検査では細胞数 221/mm<sup>3</sup> (多核球 171, 単核球 50), 蛋白 132 mg/dl, IgG 15.6 mg/dl (IgG index 0.86), ミエリン塩基性蛋白 951 pg/ml。脊髄 MRI 上 T3-9 レベルで髄内高信号域を認めた。マイコプラズマ感染による横断性脊髄炎と診断。ステロイドパルス療法、ミノマイシン、エリスロマイシン投与を行い、腹部異常知覚は改善したが、下肢脱力は残存した。

症例2：47歳、男性。■■■年1月10日頃から鼻水、咳が出現。1月15日より 38.5℃の発熱、全身倦怠感、関節・筋肉痛が出現。1月17日から意識レベルが軽度低下、複視も自覚。20日頃から頭痛、腰痛、左下肢脱力、便秘、尿閉が出現。以後解熱したが、下肢脱力が増悪。構音障害も出現した。徐々に意識は清明となり歩行も可能となつたが、ふらつきが残存し3月20日入院。左下肢優位の四肢脱力を認めた。両側 Babinski 微候陽性。四肢末端優位の表在覚低下、両下肢振動覚低下、肛

門周囲の痛覚低下を認めた。髄液検査では細胞数 8/mm<sup>3</sup>, 蛋白 23 mg/dl, IgG 1.8 (IgG index 0.58)。血中マイコプラズマ抗体価 1280倍。脊髄 MRI 上 T3-T5 髄内の高信号域、脳 MRI 上両側視床に高信号域を認めた。以上よりマイコプラズマ感染に合併した急性散在性脳脊髄炎(ADEM)と診断。安静により徐々に改善したが、左下肢脱力は軽度残存した。

症例3：16歳、女性。■■■年7月18日から咳嗽が出現。21日より発熱。その後腹痛が生じ近医受診時、肝機能障害を指摘され入院。7月30日より 40℃の熱発、頭痛出現。髄液細胞数 53/mm<sup>3</sup> (多核球 5, 単核球 48)。8月6日より解熱したが頭痛が遷延し当院紹介され入院。頸部に小豆大のリンパ節腫大を認め、神経学的に Kernig 微候陽性。血中マイコプラズマ抗体価 40960倍、CHA 2048倍。髄液中マイコプラズマ抗体価 40倍。以上よりマイコプラズマ感染による髄膜炎と診断した。安静、グリセロールの点滴により頭痛、髄液細胞增多は改善した。

症例4：21歳、女性。■■■年12月1日 37℃台の発熱、咽頭痛が出現。12月9日より 38℃の熱発出現。同時に腰部、両下腿に疼痛が出現。足底で痛みが高度であった。症状改善せず、当院救急外来受診。四肢軽度脱力、腰部以下の筋把握痛を認めた。CK 1056 IU/l。マイコプラズマ抗体価 640倍、CHA 256倍。鎮静剤と安静のみで症状改善。筋電図上明らかな筋原性変化は認めなかつたが、マイコプラズマ感染に合併した筋膜炎、筋炎の存在が推定された。

### 考察

上記のごとくマイコプラズマ感染に伴う神経筋合併症の発症は稀でなく、上気道炎様症状に神経

症状が続発する場合はマイコプラズマによる傍感染性免疫学的機序も念頭に置く必要があると考えられた。概して予後は良好だったが、症例 1 のように症状が遷延する例もあり、注意が必要である。

#### 文献

1) Goebels N, Helmchen C, Abele-Horn M, Gasser T, Pfister HW. Extensive myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: magnetic resonance imaging and clinical long-term follow-up. *J Neurol* 248: 204-208, 2001

2) Takata T, Hirakawa M, Sakurai M, Kanazawa I. Fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis: successful treatment with hypothermia. *J Neurol Sci* 165: 94-97, 1999

3) Rothstein TL, Kenny GE. Cranial neuropathy, myeloradiculopathy, and myositis: complications of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Neurol* 36: 476-477, 1979

図 症例 1 の胸髄 MRI 所見

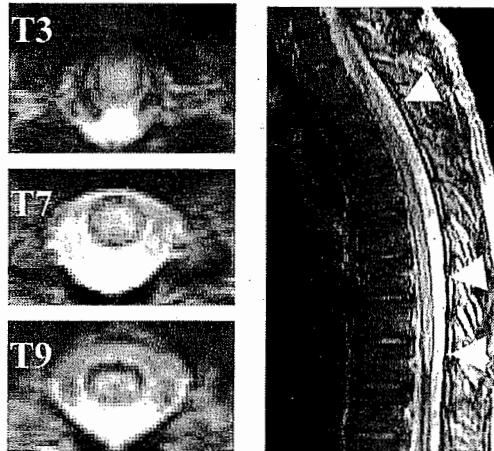


表 自験例の臨床的特徴

症例	年齢/性	診断	マイコプラズマ 抗体価	寒冷凝集 反応	先行感染	肺炎	検査	予後
1	23/M	脊髄炎	x49,060	x2,048	咳嗽	(-)	髓液:細胞 220(M) 蛋白 132	麻痺残存
2	47/M	ADEM	x1,280	N.E.	咳嗽	(-)	髓液:細胞 8 蛋白 23	軽快
3	15/F	髄膜炎	x40,960	x256	咳嗽	(-)	髓液:細胞 52(M)	完治
4	21/F	筋膜筋炎	x640	x256	咽頭痛	(-)	CK:1,058	完治

# 演題番号 A - 31

## 遷延性の意識障害を呈し 1 年 3 ヶ月後に診断し得た結核性髄膜脳炎

東京女子医科大学脳神経センター神経内科

○ 伊藤英一、松村美由起、水野聰子、武田貴裕、清水優子、望月温子、原由紀子、  
吉澤浩志、大原久仁子、橋本しをり、竹内 恵、内山真一郎、岩田 誠

### 目的

結核性髄膜炎は治療開始時期が予後を左右するため、早期の診断が重要とされている。そのため、髄液 PCR 法は迅速検査として有用視されているが、一方で菌量が少ない場合偽陰性を呈することが問題となる。今回、我々は繰り返す髄液検査にて原因菌の同定ができず、1 年 3 ヶ月後に髄液 PCR 陰性・培養陽性で結核性髄膜脳炎と診断した症例について報告し、中枢神経結核症の診断と、その治療について考察する。

### 症例

64 歳男性。家族歴；胆管癌。既往歴；58 歳で薬疹（原因薬剤不明）。現病歴；■年 1 月 16 日呼びかけへの反応が鈍かった。翌 17 日動作緩慢、ボタンの掛け違え・他人の駐車場に入るなどの行動異常を認めた。翌 18 日には呂律が回らず、せん妄を認めたため精神科に措置入院。1 月 24 日 38℃台の発熱、CRP 上昇、髄液異常を認めたため、脳炎を疑われ 1 月 27 日当科入院となつた。

### 入院時身体所見

一般理学所見；体温 37.3℃他特記なし。  
神経学的所見；意識障害（JCS I - 2）、不穏・易怒性を含む性格変化、左上肢に歯車様筋固縮を認める。他、脳神経・運動系・反射・感覚系・小脳機能・自律神経系に異常を認めず、髄膜刺激徵候は認めない。

### 入院時検査所見

血算；WBC 8350/ $\mu$ L の好中球優位の軽度白血球增多と CRP 10 mg/dl と炎症反応を認める。

髄液検査；17/HPF とリンパ球優位の細胞数増

多、蛋白 56 mg/dl と上昇、IgG index 1.01 と上昇、結核菌塗沫・培養・PCR 法全て陰性。  
頭部 MRI；びまん性大脳萎縮 SPECT；左後頭葉、両側前頭・側頭葉の軽度血流低下 脳波；右前頭～頭頂～後頭部に periodic lateralized epileptiform discharge (PLEDs) を認める。

### 経過

当科入院当初は、精神症状で発症したことからウイルス性脳炎を疑い、アシクロビルを投与したが症状・所見ともに軽快を認めなかつた。その後も他の抗ウイルス薬、抗生素、抗真菌薬を投与したが反応せず意識障害・髄液炎症所見は続いた。■年 6 月頃より正常圧水頭症を併発、また各種薬剤に対する治療抵抗性から、結核の可能性を疑い ■年 8 月から抗結核薬 INH・RFP の 2 剤を投与開始、また ■年 8 月には m-PSL 1000 mg/day × 3 day パルス療法を 2 クール行つた。繰り返し行った髄液検査でも起炎菌は同定できなかつたが、抗結核薬開始後、症状と検査所見の改善を認めた。リハビリテーションのため、■年 10 月転院したが、この頃は髄液所見の軽快があり、やはり髄液から PCR 法を含め、結核菌が検出されなかつたため、■年 1 月抗結核薬が中止された。しかし、中止 2 週間後の ■年 2 月に発熱、痙攣発作が出現し、当科再入院。INH・RFP を入院後すぐ再開、痙攣と発熱は一旦軽快し、退院となつたが 6 月に再度痙攣発作のため入院した。このとき ■年 4 月の髄液検査で、髄液 PCR 法は陰性であったものの、8 週間培養検査の結果が分かり結核菌が検出されたことから、結核性髄膜脳炎の確定診断に至つた。■年 4 月に INH・RFP に PZA を追加

し、多剤併用療法を開始した。

## 考察

髄液 PCR 法陰性で培養陽性の中枢神経結核症の報告があり、1)、2) それらによれば、髄液結核菌 PCR 法は陽性率 60~80% で、施設間での感度のばらつきが認められ、菌体量が少ない場合、DNA 抽出が困難なため、偽陰性となることがある。本症例においても、以上の理由が関与した可能性が示唆された。また、本症例においては抗結核薬を一時中止後に結核菌が検出されたことから、結核菌の中止による疾患活動性の再上昇が示唆された。

本症例の治療については、結核性髄膜炎の診断が確定するまで、発症から既に 1 年以上が経過し、慢性期となっていると考えられた。そのため抗結核薬の適応・選択が問題となつた。一般的には、中枢神経結核症の治療指針については、統一的 evidence がないものの、重症結核症に準じ、初期多剤併用療法 (INH·RFP に EB·SM·PZA のいずれかを加えた計 3~4 剤を 2~6 ヶ月) 投与後に、INH·RFP を 6~9 ヶ月継続し長期投与するプロトコールが推奨されている。最近では PZA の良好な中枢神経移行性から、初期多剤併用療法に PZA を含めることをすすめ、また予後が改善したとする報告も認められる。3) また、ステロイド療法について、統一見解は認めないが、予後を改善させたとする報告があり、推奨されていることが一般的である。本症例では、前述したように結核性髄膜炎の確定診断がついた時点で既に慢性期と考えられた。しかし、それまでの抗結核菌治療は、INH·RFP の 2 剤のみで、投与の中止された時期があり、耐性菌の出現が懸念された。検出された結核菌で耐性が認められなかつたことを受け、従って多剤耐性菌の出現を予防することを主な目的に、INH·RFP·PZA の多剤併用療法を開始とした。

## 結語

結核性髄膜炎は確定診断が困難で経過と髄液から推測して治療を開始せざるを得ないこともしばしばである。

結核菌の検出には繰り返し髄液培養検査を行うことが重要であり、薬剤中止は慎重にすべきと考えられた。

## 文献

- 1) 牧野ら：結核性髄膜炎の PCR 診断にピットフォールがあった?! 神經内科, 46 : 127, 1997
- 2) 原ら：髄液の PCR 法が陰性で菌培養陽性を示した結核性髄膜炎 神經内科, 46 : 643—646, 1997
- 3) D.Janner etc. : cerebral tuberculosis without neurologic signs and with normal cerebrospinal fluid : The pediatric infectious disease journal Vol.19, No.8, August, 2000
- 4) 富岡ら：結核性髄膜炎 化学療法の領域, Vol.17, No.7, 2001
- 5) 野崎：結核性髄膜炎 神經内科, 55 : 443—448, 2001
- 6) 服部ら：結核－結核性髄膜炎を中心とした Medical Practice Vol.18, No.8, 2001

## 演題番号 A - 32

### 馬尾症候群を呈し、結核性脊柱筋膜瘍が疑われた症例

東京女子医大脑神経センター神経内科、大宮赤十字病院神経内科\*

宮崎一秀、山本健詞\*、久保博正\*、星野守利\*、内山真一郎、岡山健次\*、岩田誠

症例は61歳、男性。10年前より糖尿病にてインスリンを使用。1年前に一過性脳虚血発作の既往がある。■年9月右鼠径部の疼痛が出現したため、大宮赤十字病院神経内科および泌尿器科を受診した。泌尿器科的には異常なく、腰仙椎MRIにても明らかな異常はなかった。左大腿後面に皮疹治癒後と思われる色素沈着を認めたため帯状疱疹後神経痛を疑い、テグレトールを投与したが改善しなかった。■年10月～11月、痛みが陰部～殿部～大腿に次第に拡大、12月12日精査目的で入院となった。神経学的所見としては陰部、右臀部～大腿後面のparesthesia、排尿障害を認める他に異常なかった。生化学ではCRPの軽度高値(1.6 mg/dl)を認める他異常なかった。免疫学的検査ではRFが軽度高値(40)を示したもの、抗核抗体、抗Cardiolipin-IgG抗体、抗Cardiolipin- $\beta$ 2GPI抗体、抗DNA抗体、抗Sm抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCAは陰性であった。血清ACEは正常であり、腫瘍マーカー(CEA、シフラ、proGRP、DUPAN-2、CA19-9、AFP)はいずれも正常であった。髄液検査では細胞数3/ $\mu$ l(L:N=7:1)、蛋白39 mg/dl、糖86 mg/dl(血糖155 mg/dl)、IgG index 0.40、ADA 1.3 IU/l、細胞診Class Iと明らかな異常を認めなかった。神経伝導検査では左脛骨神経のMCV、CMAP低下、F波延長、左腓腹神経のSCV、SNAP低下を認め軽度の末梢神経障害が疑われたが、経過中変化を認めず糖尿病による変化が疑われた。骨シンチグラフィーおよびGaシンチグラフィーでは明らかな異常集積を認めなかった。造影腰椎CTでは明らかな増強効果を伴わないものの、右L5横突に浸潤する腫瘍を認めた。腰椎MRIでは右L5横突起の周囲にGd-DTPAによる不規則な増強像を認めた(図1)。抗結核菌糖脂質抗体(抗TBGL抗体)は髄液で0.1 U/ml未満であったが、血清で4.2 U/ml(cut-off値2.0 U/ml)と上昇しており、既往はないが結核性膿瘍が疑われた。確定診断のため病変部針生検を2回おこなったが脂肪組織、結合織に軽度の炎症性細胞を認めるのみであり、肉芽腫などの特異的所見は認めず、塗沫・培養にて菌を検出しなかった。入院より2ヶ月を経

過し、痛みのため自立歩行も困難となり、血清抗TBGL抗体5.8 U/ml、CRP 6.1 mg/dlとさらに上昇していたため、確定診断には至らなかったが結核性膿瘍を疑いINHおよびRFPを開始した。抗結核薬開始から2ヶ月後までに、疼痛は次第に改善しCRPは正常化したが、血清抗TBGL抗体は8.1 U/mlとさらに上昇していた。4ヶ月後のMRIでは右L5横突起の周囲の増強像は縮小しており、8ヶ月後の血清抗TBGL抗体は3.5 U/mlと改善傾向を認めた。以上の経過、とくに抗結核薬の有効性より、本例の馬尾症候群の原因は結核性膿瘍であった可能性が高いと考えられる。

TBGL抗体は活動性肺結核では高率に陽性を示し、感度(70～81%)、特異度(91～96%)とも優れた検査法である。また測定法が簡便、安価であり、迅速な診断が可能な点で臨床における有用性が高い。一方、肺結核では治癒後も数年間陽性を示すこと、陳旧性肺結核の一部や非定型抗酸菌症においても陽性を示すなど、活動性の評価には不適とされる。なお、結核性髄膜炎が疑われた自験3例、および伊藤らの結核性髄膜炎確定診断例においては、血清および髄液の抗TBGL抗体は陰性であり、結核性髄膜炎における有用性は確認されていない。本例のように、結核の既往がなく確定診断が困難な深在性結核症例では、血清抗TBGL抗体は診断に有用と考えられる。

- (1) 豊田丈夫ら：結核 71: 1-7, 1996
- (2) 和田雅子ら：日胸疾会誌 35: 43-48, 1997
- (3) 岸本寿男ら：結核 74: 701-706, 1999
- (4) Maekuraら：J Clin Microbiol 39: 3603-3608, 2001

図 1



図 2



# 演題番号 A - 33

疼痛を伴う急速進行性の左手指筋力低下で発症し浅橈骨神経生検に

よりハンセン病ニューロパチーと診断した31歳男性

国立国際医療センター神経内科、東京大学医学部神経内科\*、

国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部\*\*

○中山聰子、上坂義和、國本雅也、三方崇嗣\*、清水潤\*、

石井則久\*\*

[目的] ハンセン病は日本で遭遇することは稀な疾患であるが、今回急速進行性の左手指筋力低下と感覚障害にて発症した多発単神経炎で、左浅橈骨神経生検によりハンセン病ニューロパチーと診断された31歳ミャンマー人男性を経験したので報告する。

[症例] 31歳ミャンマー人男性。疼痛を伴い1週間で左手指筋力低下と感覚障害の症状が完成し当科を受診。左尺骨・正中・橈骨神経麻痺と、左手・前腕・上腕内側で感覚の低下ないし消失。左尺骨神経の肥厚を触知。血液検査では、抗PGL-I抗体陽性。針筋電図で左FDI、FCUに脱神経所見。神経伝導検査でCMAP・SNAPの低下ないし消失。皮膚塗末検査を数箇所で施行し全て抗酸菌染色陰性。左浅橈骨神経生検にて神経周膜及び神経束内への著明な細胞浸潤と軸索破壊、更にらい菌も観察された。ハンセン病ニューロパチーと診断、病理学的にはRidley and Jopling分類上のborderline(BB)～borderline tuberculoid(BT) leprosyに相当するものと考えられた。DDS(diaminodiphenylsulfone)100mg/日、クロファジミン100mg/日、リファンピシン600mg/月の内服を開始。今のところらい反応の出現はなく、神経症状は左手掌の

自覚的な感覚低下が若干改善している。

[考察] 本症例の特徴として皮膚症状がない純神経型であったこと、疼痛を伴い急速進行性の経過をとったことが挙げられる。ハンセン病は通常、緩徐進行性の経過をとるため、このような急速進行性の多発単神経炎は稀である。その機序として、本症が自然経過で急性増悪した可能性、絞扼性神経障害の合併の可能性など考えられる。前者について、本症例は臨床的には純神経型だが病理学的にはBBからBT相当と考えられる。B群では細胞性免疫の変動でらい菌に対する急性反応が起こりやすく、そうした場合急速進行性の多発単神経炎となり得る。後者について、左尺骨神経の肥厚の存在と、本患者が左利きであることから、正中神経、尺骨神経についてはこの可能性も考えられる。

[結論] 疼痛を伴い急速進行性の多発単神経炎をきたしたハンセン病ニューロパチーの31歳男性例を経験した。東南アジアからの労働者が増加した今日、こうした症例の存在を念頭におく必要がある。

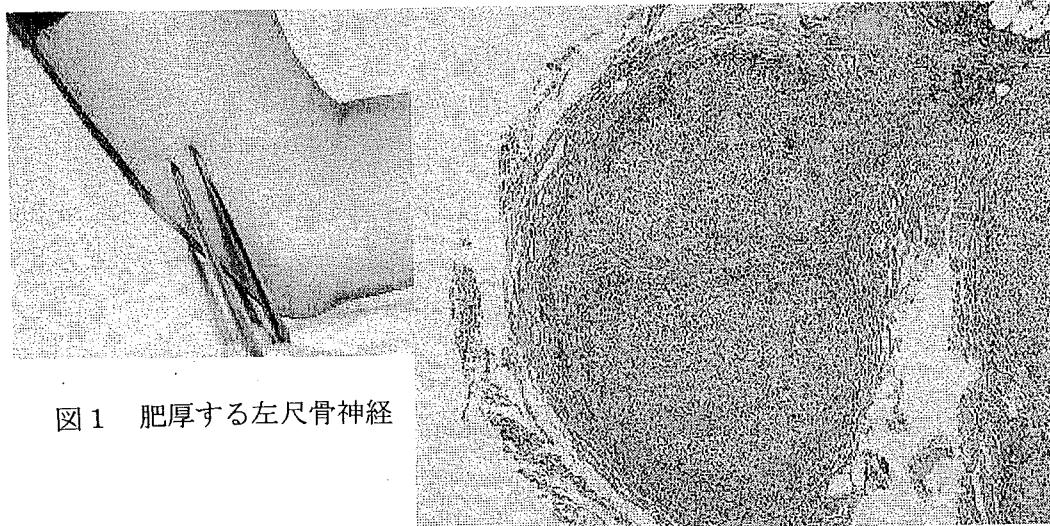


図1 肥厚する左尺骨神経

図2 左浅桡骨神經生検 HE染色 (10倍)

### ハンセン病の臨床の特徴 (Ridley-Jopling 分類; Biedermannら, 1997)

	TT	BT	BB	BL	LL
皮膚病変:数	1～数個	少	数個	多数	無数
神經炎:知覚消失 :神經肥厚	限局性 ++	+++ +	++ +	± ±	対称性 ±
細胞性免疫能	高		中等度		低
急性反応(らい反応) (Type1/2)	±/-	+/-	++/-	+/-	-/++

Borderline leprosy(BT, BB, BL)は、免疫学的にTTとLLの中間であり、他の病型に移行したり、急性の反応を起こしやすい(BT:11.4%, BL:14.8%, TT:3.8%, LL:2.4%)不安定な病態である。

# 演題番号 A - 34

## 若年女性に発症する急性非ヘルペス性脳炎(AJFNE) の臨床像の検討

日本大学医学部 内科学講座 神経内科部門

東郷将希、三木健司、塩田宏嗣、亀井 聰、水谷智彦

### 目的

30歳以下の若年女性に発症する急性非ヘルペス性脳炎(Acute Juvenile Female Non-herpetic Encephalitis; AJFNE)の臨床像を他の脳炎と比較検討する。

### 対象と方法

1980~2001年までに自施設に入院した急性脳炎89例を対象に、単純ヘルペス脳炎(HSVE)、AJFNE、およびAJFNE以外の非ヘルペス性脳炎(non-AJFNE)の3群に区分し、各々の臨床像を群間比較した。

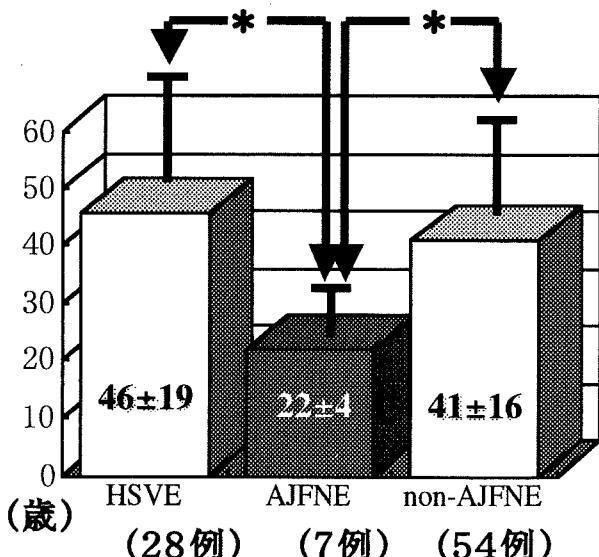
AJFNEの今回のエントリー基準は、従来、本症の特徴とされている、「症状が極めて重篤で遷延化したにも拘わらず、転帰が良好であった急性脳炎で、ウイルス抗体価およびPCR法により非ヘルペス性と確認された症例」とした。従つて、性別や年齢による基準は入れないで評価した。なお、対象例数はHSVE 28例、AJFNE 7例、およびnon-AJFNE 54例であった。

臨床像の検討項目として、①発症年齢、②性別、③精神症状での初発頻度、④経過中の神経症候として痙攣、oral tendency、および昏睡を呈した症例の頻度、⑤初回髄液所見(細胞数と蛋白濃度)、および⑥在院期間について比較検討した。なお、比較検討は、Mann-WhitneyのU検定とFisher's exact probability testにて行い、統計学的に $p<0.05$ を有意とした。

### 結果

#### ①発症年齢(図1参照)

図1.発症年齢の比較

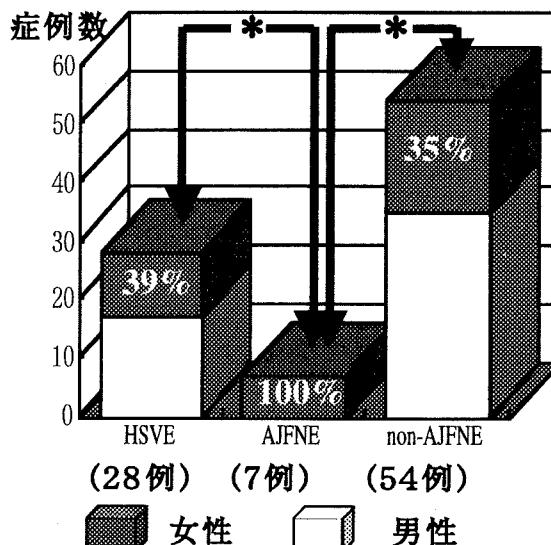


註:\*=p<0.01(Mann-WhitneyのU検定)

発症年齢は、HSVE 46±19歳、AJFNE 22±4歳、non-AJFNE 41±16歳で、AJFNEは他の2群より有意に若年であった。

#### ②性別(図2参照)

図2.性別の比較



註:\*=p<0.01(Fisher's exact probability test)

女性の頻度は、HSVE 39%、AJFNE 100%、non-AJFNE 35%で、AJFNEは他の2群より有意に女性が多かった。

#### ③精神症状での初発頻度の比較

精神症状での初発の頻度は、HSVE 39%(11/28例)、AJFNE 100%(7/7例)、non-AJFNE 35%(19/54例)で、AJFNEは他の2群より有意に多かった。

#### ④経過中の神経所見の比較

##### ①痙攣の頻度の比較

HSVE 21%(9/28例)、AJFNE 100%(7/7例)、non-AJFNE 16%(9/54例)であった。

##### ②oral tendencyの頻度の比較

HSVE 11%(3/28例)、AJFNE 100%(7/7例)、non-AJFNE 16%(9/54例)であった。

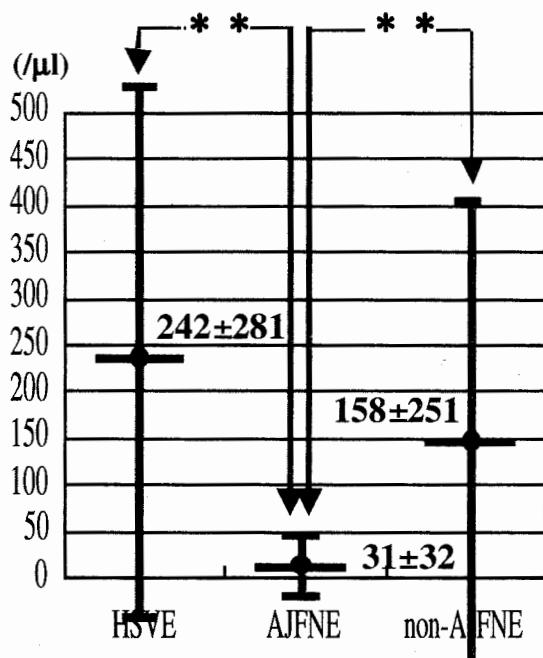
##### ③昏睡を呈した頻度の比較

HSVE 46%(13/28例)、AJFNE 100%(7/7例)、non-AJFNE 9%(5/54例)であった。これら3項目いずれももAJFNEは他の2群より有意( $p<0.01$ )に頻度が高かった(Fisher's exact probability test)。

⑤初回髄液所見の比較

①髄液細胞数(図3参照)

図3.髄液細胞数の比較(平均土標準偏差)

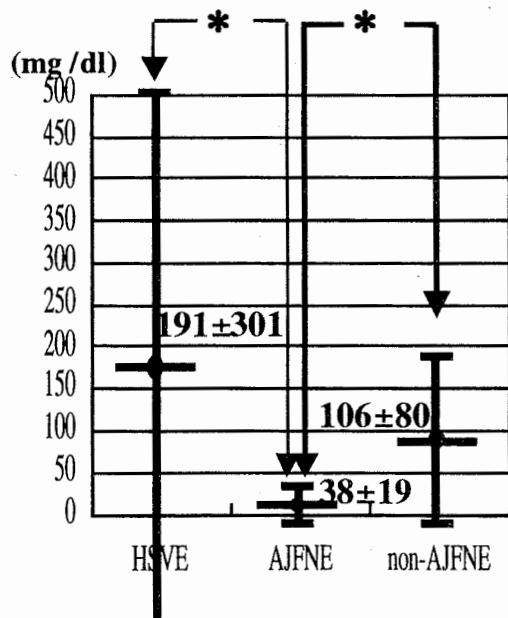


註:\*\*=p<0.05(Mann-WhitneyのU検定)

髓液細胞数(/ $\mu$ l; 平均土標準偏差)は、HSVE 242±281、AJFNE 31±32、non-AJFNE 158±251で、AJFNEは他の2群より有意に低値であった。

②髄液蛋白濃度の比較(図4参照)

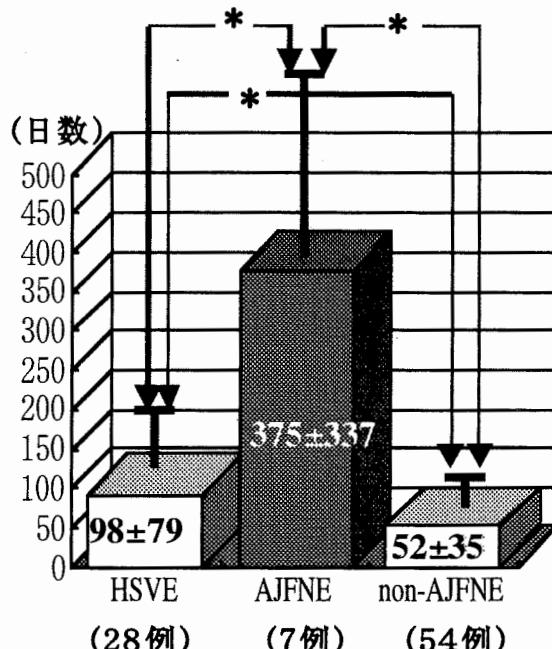
図4.髄液蛋白濃度の比較(平均土標準偏差)



註:\*\*=p<0.01(Mann-WhitneyのU検定)

髓液蛋白濃度(mg/dl; 平均土標準偏差)は、HSVE 191±301、AJFNE 38±19、non-AJFNE 106±80で、AJFNEは他の2群より有意に低値であった。

⑥在院期間の比較(図5参照)



註:\*\*=p<0.01(Mann-WhitneyのU検定)

在院日数(平均土標準偏差)は、HSVE 98±79、AJFNE 375±337、non-AJFNE 52±35であり、AJFNEは有意に在院期間が長かった。

考察

教室の西村ら(1997年)が、意識障害と遷延性経過を示すが転帰良好な若年女性の急性脳炎例5例を報告<sup>1</sup>して以来、同様な症例の報告<sup>2,3</sup>がなされている。しかし、臨床像について他の脳炎と比較した報告はない。今回重篤で遷延性経過を示すも予後の良好な脳炎を抽出し、HSVEや他の非ヘルペス脳炎と比較した。抽出された症例は、いずれも若年女性であり、臨床像も似ていた。従って、本症AJFNEは、HSVEやnon-AJFNEとは異なった症例群であると考えた。

結論

- (1)AJFNEの臨床像をHSVE・non-AJFNEと比較検討した。
- (2)AJFNEは、HSVEやnon-AJFNEとは異なる疾患群であると考えた。

文献

- 1.西村敏樹,ほか.無菌性非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態. Neuro-infection 2: 74-75,1997.
- 2.山田治来,ほか.著しい精神症状で発症し急激に意識障害に陥るもほぼ完全に回復した原因不明の脳炎症例. Neuro-infection 2: 77-79,1997.
- 3.森昌忠,ほか1.健常成人に見られたサイトメガロウイルス脳炎の一例. Neuro-infection 2: 69-70,1997.

## 演題番号 A - 35

反復した非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例

帝京大神経内科

○所澤安展、小林道子、園生雅弘、清水輝夫

[目的] 今回我々は、反復した非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例を経験したので報告する。

[症例] 26歳女性。熱発と痙攣発作のため■■年8月第1回目入院。意識清明、項部硬直を認めた。髄液、MRI共に正常だが脳波上θ波の散在が見られた。アシクロビルとPHTとで軽快退院したが健忘を自覚。■■年10月熱発と痙攣発作、項部硬直、健忘のため第2回目入院。髄液の細胞数7/mm<sup>3</sup>、IL-6軽度上昇、MRIで両側側頭葉内側（右>左）にFLAIRとT2強調画像で高信号、SPECTで左側頭葉内側の血流低下。髄液HSV-DNA陰性で髄液HSV-IgG抗体の経時的上昇なし。2回目の治療としてアシクロビルとビタラビンとPHTとで軽度な記憶障害が残り軽快退院した。

[考察・結論] 本症例は、非ヘルペス性辺縁系脳炎と考えるが、寛解と増悪を繰り返す点が特徴であった。このような報告例は少なく、Weberら(1995)は、37歳女性で、けいれん、幻覚、記憶障害を主症状とし寛解と増悪を8回繰り返した非ヘルペス性辺縁系髄膜脳炎を報告した。寛解・増悪を繰り返す点で、本症例はWeberらの報告例に類似している。

# 演題番号 A-36

## 妊娠に合併した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例

山梨大学医学部神経内科

○渡辺春江、長坂香織、長坂高村、新藤和雅、塩澤全司

はじめに

妊娠に合併した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例を経験したので報告する。

症例

患者は25歳女性で、既往歴は特記すべき事なく、主訴は発熱と痙攣発作であった。[ ] 年5月13日（妊娠10週）より頭痛、発熱が出現し、近医産婦人科にて感冒薬処方されるも改善はみられなかった。5月17日に見当識障害出現したため、再度近医受診し、入院した。その後、意識障害が明らかとなり、5月24日に全身性強直性痙攣発作みられたため、当院に転院した。神経学的には、意識レベルはJCSでI-2、時間・場所などの見当識障害がみられ、口唇の不随意運動、四肢には錐体路徴候とミオクローヌスが認められた。血液検査では白血球11160/ $\mu$ l、CRP 0.5mg/dl以外にIgG 1900mg/dl、抗核抗体1280倍と上昇し、抗SS-A抗体が陽性であった。髄液の細胞数は7/ $\mu$ l（単核球6/ $\mu$ l）、蛋白21mg/dl、糖63mg/dlと正常であった。脳波では基礎波は7Hzのθ波であり、棘波又は鋭波の群発がみられた。頭部MRIは両側側頭葉内側面にT<sub>2</sub>WIにて高信号域が認められた。髄液の単純ヘルペスPCRは陰性で、他のウイルス抗体価も有意な上昇はみられなかった。単純ヘルペス脳炎を疑い、治療としてアシクロビル1000mg/日を14日間、ガンマグロブリン5g/日を3日間、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間）とそれに引き続きデキサメタゾン4mg/日を7日間投与

を行った。また、痙攣発作予防の目的で、フェノバルビタール100mg/日投与を行った。意識障害・見当識障害は徐々に改善したためアシクロビル中止とし、デキサメタゾンを徐々に減量した。しかし、腹部を中心としたミオクローヌスが持続するため、フェノバルビタールをジアゼパムの持続静注に変更したところ、ミオクローヌスは消失し、脳波も10Hzのα波中心となり発作波は消失した。

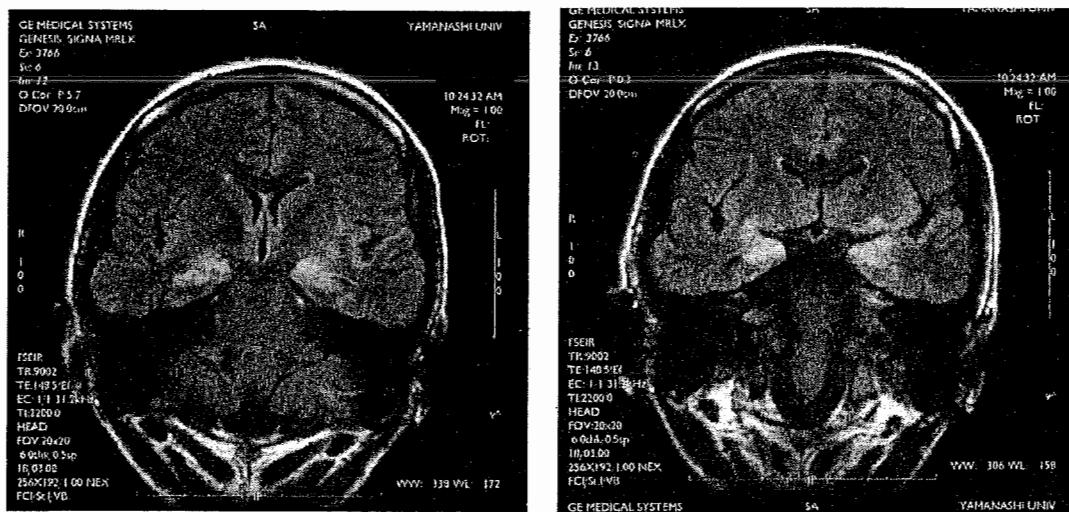
考察・結論

本症例は、妊娠に合併した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と考えられ、血中自己抗体が高値であった点が注目された。これまで本疾患の原因は不明とされているが、本症例は傍腫瘍症候群性辺縁系脳炎と同様な自己免疫機序が関与する可能性を示唆する貴重な1例と思われた。

文献

- 1)楠原智彦：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
- 2)Stubgen JP : Nervous system lupus mimics limbic encephalitis. Lupus. 7 : 557-560, 1998
- 3)井出俊光、飯塚高浩、日比洋子、鈴木則宏、坂井文彦：シェーグレン症候群を合併した辺縁系脳炎の1例。臨床神経学40 : 969, 2000
- 3)Stubgen JP : Nervous system lupus mimics limbic encephalitis. Lupus. 7 : 557-560, 1998

図 この症例の頭部 MRI 前額断フレア一画像



# 演題番号 A - 37

ベーチェット病に対する免疫抑制療法施行中に

## トキソプラズマ脳炎を合併した一例

東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野、同分子診断学分野\*

千葉大学大学院医学研究院感染生体防御学\*\*

中村正史、永井真貴子、志賀裕生、賀来満夫\*、

矢野明彦\*\*、糸山泰人

### はじめに

トキソプラズマ症はトキソプラズマ原虫による人畜共通感染症である。今回われわれは眼ベーチェット病に対する免疫抑制剤投与中にトキソプラズマ脳炎をきたした1例を経験したので報告する。

### 症例

症例は44歳の女性。猫などの動物の飼育歴や生肉の摂取歴はない。36歳時にベーチェット病と診断されシクロスボリン350mg/日が開始された。■年4月初めに微熱と頭痛が出現。一時的に右下肢の脱力も出現した。4月末に頭痛が増悪し、右上下肢の脱力が再び出現したため当科に入院した。入院時、胸腹部に異常は認めず、表在リンパ節は触知しなかった。血液性化学検査では軽度の炎症反応が認められるのみだった。神経学的に中等度の意識障害（JCS 20）と右片麻痺、病的反射を伴った右深部腱反射亢進を認めた。頭部MRIでは左頭頂葉および右視床、右前頭葉と側頭葉に造影効果を伴った病変が認められ、特に左頭頂葉の病変は著明な脳浮腫を伴っていた。翌日に行った脳生検の病理所見よりトキソプラズマ脳炎が強く疑われたため、スルファドキシン500mg/日、ピリメタミン25mg/日、クリンダマイシン1800mg/日を開始した。その後、意識状態、右片麻痺の改善が認められ、MRI上も病変の縮小を認めた。しかし、皮疹と骨髄

抑制が出現したためアセチルスピラマイシン800mg/日の内服に変更し、皮疹、貧血、血小板減少は改善した。脳浮腫が改善した時点で施行した髄液検査では、細胞は0/mm<sup>3</sup>、蛋白28mg/dl、糖48mg/dl（血糖値98mg/dl）と正常値であった。髄液中のトキソプラズマ原虫特異的遺伝子SG1のPCRは陰性だったが、血清および髄液中の抗トキソプラズマ原虫特異蛋白（Tg.HSP70、SAG1、Tg.HSP30）抗体が陽性であり、急性トキソプラズマ症と考えられた。なお、結核、悪性腫瘍などは認められなかった。

### 考察

本症例は患者がシクロスボリン内服中であったことから、各種神経感染症、悪性リンパ腫などの腫瘍性疾患、シクロスボリン脳症などが鑑別として挙げられた。病理像からトキソプラズマ脳炎を疑ったが、一般的な血清学的検査、頭部MRI画像では確認できず、診断に難渋した。今回用いた抗トキソプラズマ原虫特異蛋白抗体はトキソプラズマ症の診断に有用であると思われ、今後のさらなる検討が期待される。免疫抑制療法の拡がりとともに中枢神経感染症が増加しているが、早期の治療にて良好な予後が望めるため、迅速な診断的治療の導入が重要である。

### 文献

- 1) Navia BA, Petito CK, Gold JWM, et al.: Cerebral

- toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. Ann Neurol 19: 224-238, 1986
- 2) Farkash E, Maccabee PJ, Sher JH, et al.: CNS toxoplasmosis in acquired immune deficiency syndrome: a clinical-pathological-radiological review

of 12 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatr 49: 744-748, 1986

- 3) Miller CMD, Akratos C, Johnson AM, et al.: The production of a 70kDa heat shock protein by *Toxoplasma gondii* RH strain in immunocompromised mice. Int J Parasitol 30:1467-1473, 2000

図 頭部MRI(DWI)の変化(左:入院時 右:加療55日目)

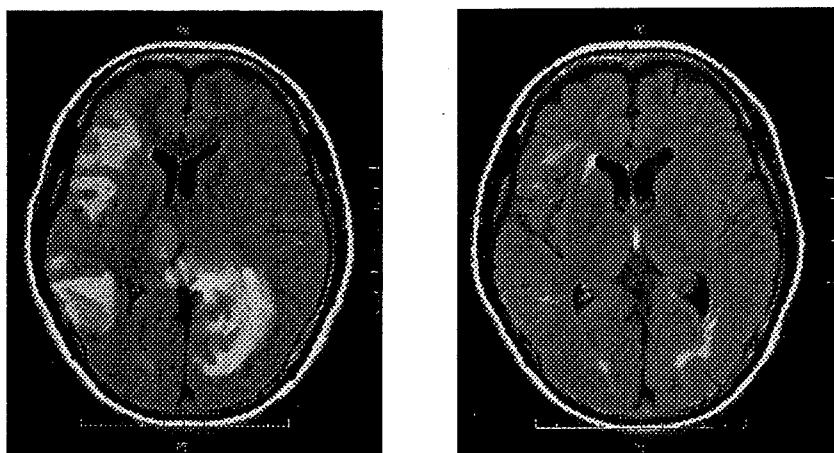


表 【抗Toxoplasma原虫特異蛋白抗体価(ELISA)】

	Tg.HSP70	Tg.HSP30	SAG1
髄液	4.186	0.360	0.911
血清	1.216	0.255	0.763

(基準値は<0.08)

※ Tg.HSP70 : 急増殖体毒性分子

Tg.HSP30 : 緩増虫体特異分子

SAG1 : 急増虫体特異分子

# 演題番号 A - 38

## 慢性カンジダ髄膜脳炎の1例

田上宗芳 友田恒一\* 中嶋秀人\*\*

済生会吹田病院神経内科, 同内科\*, 大阪医科大学第一内科\*\*

### 目的

カンジダによる慢性中枢神経感染症は、極めて稀で今まで約20症例の報告を認めるのみである。近年HIV感染などに伴い、急性感染は報告が散見されるが、長期にわたる慢性感染の報告は乏しい。今回我々は、重症クラミジア肺炎に続発したカンジダ血症後、慢性カンジダ髄膜脳炎をきたした症例を経験したので報告する。

### 症例

症例は67歳女性。既往歴なし。[REDACTED]年12月3日、高熱、呼吸困難にて当院呼吸器内科受診。肺炎像と血中酸素分圧の著明な低下( $\text{PaO}_2$  28mmTorr)を認め(図1)、喀痰培養同定検査より劇症型クラミジア肺炎と診断。人工呼吸器管理、抗生素(PAPM/BP, MINO)と $\gamma$ -グロブリンの静注投与、ステロイドパルス療法にて軽快した。経過中IVH先端培養より*Candida albicans*が検出され、5-FC 200mg/dayを14日間静注投与され炎症所見は改善し退院した。[REDACTED]年3月背部痛出現。MRI検査にてL3の骨破壊像、Gaシンチにて同部位のhot spotを認め(図2)、椎体生検と培養にて*Candida albicans*が検出されカンジダ性椎体炎と診断された。6ヶ月間、MCZが経口投与され症状改善した。[REDACTED]年1

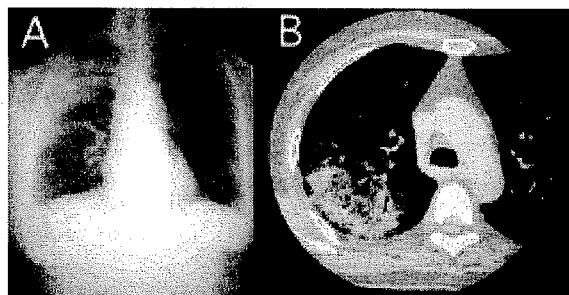


図1. (A) 胸部レントゲン. (B) 胸部CT

月より左耳感音性難聴、4月より発熱と頭重感認め再入院。神経学的には項部硬直陰性。右耳感音性難聴と左側 Babinski 徴候を認めた以外異常認めなかつたが、頭部MRIにて広範な白質病変とGd-DTPAによる硬膜濃染像を認めた(図3)。髄液検査では細胞数1420/3mm<sup>3</sup>、蛋白378mg/dl、糖32mg/dl、培養にて*Candida albicans*を認め、カンジダ髄膜脳炎と診断し5-FC 400mg/day静注投与開始した。同年6月軽快退院し、ITCZ 100mg/dayの経口投与を12ヶ月間施行した。[REDACTED]年5月より再び発熱、頭重感出現。髄液検査にて細胞数446/3mm<sup>3</sup>、蛋白217mg/dl、糖42mg/dl、髄液中β-Dグルカン値144pg/mlと異常を認め慢性カンジダ髄膜脳炎の再燃と診断し再入院となった。5月13日より5-FC 200mg/dayを静注投与開始。5月20日、5-FC 30mgの髄腔内投与施行した。頭痛、発熱は消失し、6月3日の髄液所見では細胞数263/3mm<sup>3</sup>、蛋白169mg/dl、糖42mg/dl、髄液中β-Dグルカン値29pg/mlと改善した。しかし、その後の髄液所見の改善が乏しいため6月12日よりAMPH 25mg/dayの静注投与を追加し、AMPH 0.1mgの髄腔内投与を施行した。AMPHの髄腔内投与1時間後に右耳感音性難聴が出現。約1時間で自然軽快したが、同日夜より座骨神経痛様の両下肢疼痛出現した。

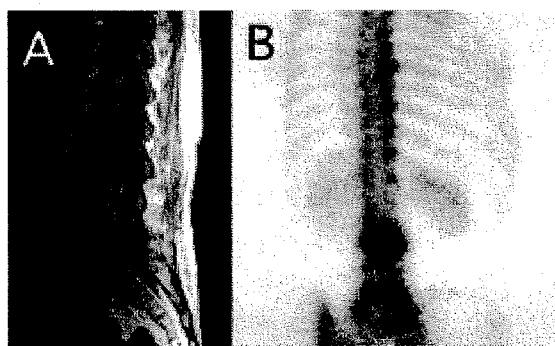


図2. (A) 腰椎MRI: T1WI. (B) 骨シンチ

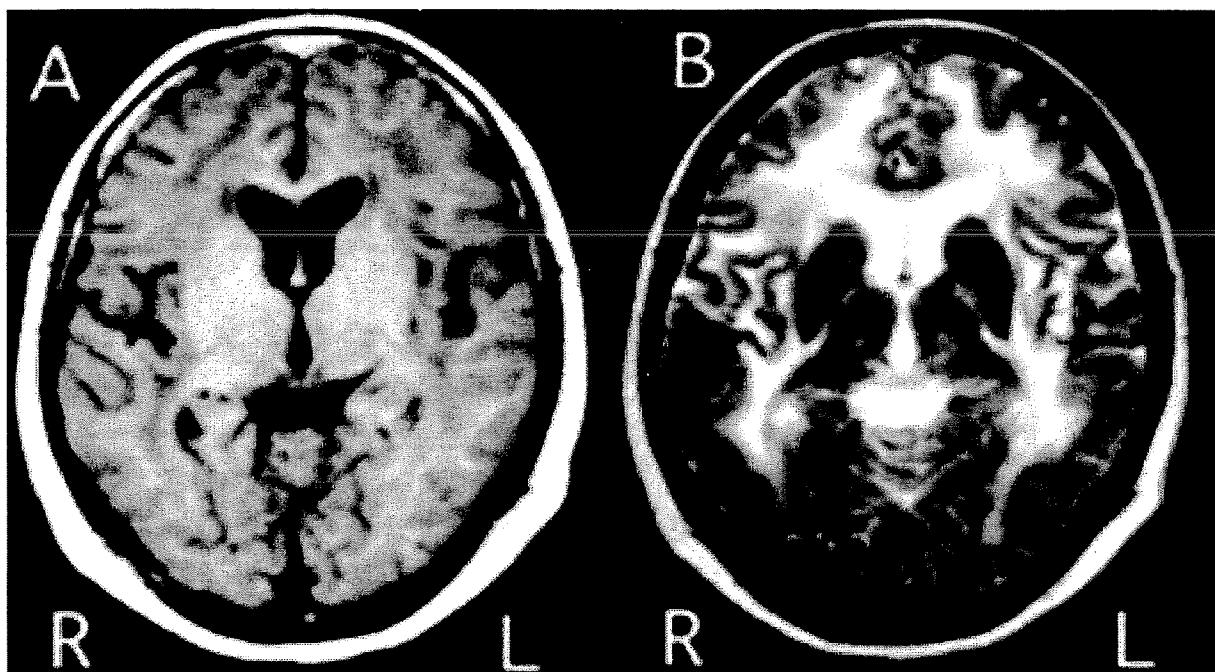


図3. 頭部MRI. (A) T1WI:Gd-DTPA. (B) T2WI

AMPH 静注投与中止にて両下肢痛は約一週間後消失した。同年7月退院し 5-FC 100 mg/day と ITCZ 100 mg/day の経口投与の継続にて、その後の増悪は認めなかつた。

#### 考察

カンジダによる中枢神経感染症は、HIV 感染、悪性腫瘍、免疫不全など immunocompromised host に続発する急性感染が殆どであり、慢性中枢神経感染症は稀な病態である。一般に真菌性髄膜炎では発熱や頭痛、項部硬直など髄膜刺激症状に乏しいが、本例のようなカンジダ脳髄膜炎の慢性・遷延例ではさらに臨床所見に乏しく診断が困難である。本例ではクラミジアによる重症肺炎・敗血症に対し抗生素、ステロイド剤を投与し救命したが、カンジダ血症を続発し髄膜炎を惹起する原因になったと考えられた。本症の如く免疫状態が健常と考えられる症例においても慢性・遷延性カンジダ性脳髄膜炎を発症することがあり注意を要する。慢性カンジダ脳髄膜炎に対する治療として確立された見解はないが、本例においては髄液  $\beta$ -D グルカン値が病状を反映しており、髄液  $\beta$ -D グルカン値のモニタリングが治療効果を

検討する際、有用であった。

本例では AMPH 髄注にて一過性の感音性難聴と両下肢根性疼痛を認めた。AMPH 髄注による急性神経障害の報告はほとんどないが、本例のように慢性持続感染が存在する場合は病巣部における症状増悪の可能性が示唆され、慎重投与を要すると考えられる。

#### 文献

- El-Masry FA, et. al. Risk factors for invasive fungal infection in neonates. *Acta Paediatr.* 91: 198. 2002
- Voice RA, et. al. Chronic candidal meningitis: an uncommon manifestation of candidiasis. *Clin Infect Dis* 19: 60. 1994
- Odds FC. Candidosis of the central nervous system. In: *Candida and Candiosis*. P187, Bailliere Tindall, London. 1988
- 吉田耕一郎他. 胸水中及び髄液中の(1→3)- $\beta$ -D-glucan 値の臨床的意義についての検討. *感染症学雑誌* 71: 1210. 1997

## 演題番号 A-39

下肢脱力、排尿障害を主症状とした  
クリプトコッカス髄膜脳炎の一剖検例  
九州大学脳研神経内科、同神経病理\*

○ 徳永秀明、川尻真和、村井弘之、古谷博和、吉良潤一  
久保郁子\*、岩城徹\*

[目的] 今回我々は下肢脱力、排尿障害、陰萎等を主症状としたクリプトコッカス髄膜脳炎の一例を経験したので報告する。

[症例] 患者は49歳の男性。職業はトンネル工事の現場監督。41歳より潰瘍性大腸炎に罹患し、ステロイドおよびアザチオプリンの内服加療中であった。■年9月より頭痛が出現し、ときに嘔気を伴っていた。症状は消長し、近医では原因不明とされていた。■年2月、両下肢脱力、陰萎、左下肢後面の違和感、両足先のジンジン感が出現。3月31日には尿閉となり、下肢脱力も増悪し起立できなくなつたため、4月2日当科紹介受診、即日入院となった。

[経過] 入院時、意識は清明で、項部硬直やKernig徵候などの髄膜刺激症状はみられなかった。脳神経は正常。運動系は上肢は正常、下肢で高度の筋力低下を認め、起立歩行は不可能であった。深部腱反射は下肢で消失していた。両下肢に中等度の感覺鈍麻を認めた。尿意はあるものの尿閉の状態であった。また、陰萎も認められた。腰仙髄の炎症性の神経根症状を考え、髄液検査をしたところ、細胞数 $87/\mu\text{l}$ 、蛋白366mg/dl、糖6mg/dl(血糖309mg/dl)であり、鏡検でクリプトコッカスが確認された。このためクリプトコッカス髄膜炎と診断し、4月3日よりファンギゾンを開始。4月4日からはアンコチルも開始した。しかし、4月5日より昏睡となり、人工呼吸管理となつた。4月8日には平坦脳波等から脳死状態と考えられたが家族の希望により、加療を続け、4月30日に心臓停止により死亡を確認した。

剖検所見では、大脳、脳幹の髄膜にPAS陽性のクリプトコッカスが多数存在し、炎症細胞浸潤を伴っていた。同様の所見が脊髄の神経根にも強く見られ、radiculopathyの原因と考えられた。大腸には炎症性のポリポーシスが全長性に認められ、潰瘍性大腸炎の所見であった。

[考察・結論] 本症例は腰仙髄のradiculopathyを主症状としたクリプトコッカス髄膜炎のまれな一例である。剖検ではクリプトコッカスが神経根外周部にに多数存在しており、髄膜炎からの波及が考えられた。この症状から本症を想起することは困難であるが、神経根症状を主症状とする髄膜炎の存在を念頭におき、早めに髄液検査を行い、治療を開始することが重要と考えられた。

# 演題番号 A - 40

## 発現系を用いたタイラーウイルス (TV) 持続感染関連蛋白 L\*の機能解析 一 第一報 一

金沢医科大学微生物学、藤田保健衛生大学総合医科学研究所\*

大原 義朗、姫田 敏樹、朝倉 邦彦、張 文莉、澤田 誠\*

### 目的

TV は生物学的性状の違いから二つの亜群に分けられる。GDVII 亜群はマウスに致死性灰白脳脊髄炎を起こすが、DA 亜群は脊髄に持続感染して一次性的脱髓を起こす。両亜群の蛋白合成には大きな違いがあり、DA 亜群では out-of-frame の 17KD の蛋白 L\* が合成されるが、GDVII 亜群ではその開始コドンが ACG になっており、L\* 蛋白は合成されない。このように L\* 蛋白は DA 亜群でのみ合成されることから、TV 感染における持続感染・脱髓に大きな役割を果たしていると考えられている<sup>1)</sup>。我々は L\* 蛋白は他のウイルス蛋白と異なった行動をとり、合成後ウイルス粒子には取り込まれず、細胞質に残存することを明らかにした<sup>2)</sup>。このことは L\* 蛋白発現細胞を作製することにより、L\* 蛋白の機能を検索できることを意味している。本実験の目的は L\* 蛋白発現細胞を作製し、その機能解析に供与することである。

### 方法・結果

EF-1 $\alpha$  (human elongation factor 1  $\alpha$  subunit) のプロモーターに続くマルチクローニングサイトの下流に IRES-hrGFP (green fluorescence

protein) を持つベクターを用いて、L\* 蛋白をコードする DNA 断片を挿入し、レンチウイルスプラスミドとともに 293T 細胞にトランスフェクションした。なお同時にベクターのみを対照として用いた。3 日後にその培養上清を回収し、ブラインドで再び 293T 細胞に感染させ、GFP の発色を L\* 蛋白発現の指標として観察したところ、およそ 30 ~ 40 % の 293T 細胞が GFP を発現していることが確認された。こうして得られたレンチウイルスを、濃縮後、細胞の 10 倍量のウイルス（1 個の 293T 細胞を GFP 発現細胞に形質転換させるウイルス量を 1 とする）で、標的細胞であるマクロファージ樹立細胞株の J774 および P388D1 細胞に感染させた。感染細胞の増殖・継代後、それぞれをフローサイトメーターで解析し、少なくとも数%以上の細胞で GFP (L\* 蛋白) が発現していることを確認した。現在、この GFP 陽性マクロファージの単離を検討中である。

### 考察・結論

本実験により、L\* 蛋白が組み込まれたレンチウイルスが作製され、さらにこのウイルスは TV 持続感染の場といわれているマクロファー

ジに感染し、L\* 蛋白を発現させることができた。今後、この L\* 蛋白発現マクロファージを単離し、持続感染における L\* 蛋白の役割を詳細に検討する予定である。

#### 文 献

1) 大原義朗 : Theiler ウィルス - 持続感染と

脱髓の発症機序に関する一考察 - . ウィルス  
49:175-181, 1999.

2) Obuchi M. et al. Association of L\* Protein of  
Theiler's Murine Encephalomyelitis Virus with  
Microtubules in Infected Cells. Virology  
289:95-102, 2001

# 演題番号 A - 41

## 日本脳炎ウィルスによるラットパーキンソン病モデルの時間的変化の解析

北海道大学神経内科、北海道医療大学薬学部薬理学\*

東京都神経科学総合研究所\*\*、北海道大学分子細胞病理\*\*\*

○緒方 昭彦、浜上 尚也\*、寺戸 瞳子\*、南 勝\*、保井 孝太郎\*\*、

長嶋 和郎\*\*\*、田代 邦雄

**【目的】**内因性モノアミンオキシダーゼ(MAO)活性阻害物質であるイサチソウはストレスや不安などに反応し生体内でのモノアミン濃度の調節に深く関与している(1)。また、イサチソウは MAO 活性阻害作用以外にも種々の機能と関連する生理活性物質である。浜上らはラットにイサチソウを外因的に投与すると線条体のドバミン(DA) 濃度やアセチルコリン(ACh) 濃度を変動させることを明らかにした(2)。イサチソウと脳内の DA および ACh 濃度の変動が関係する病態を持つパーキンソン病との関連性を疑い、パーキンソン病患者の尿中のイサチソウ濃度を測定したところ、パーキンソン病患者では重症度(3) に伴い尿中のイサチソウ濃度が増加することを昨年の本研究会で発表した。イサチソウとパーキンソン病とのさらなる関連性を探るために日本脳炎ウィルス(JEV) を用いてパーキンソン病モデルラットを作成し、イサチソウの抗パーキンソン病治療薬としての作用について検討を行った。さらに、すでに臨床で用いられているセレギリソウを用いてパーキンソン病治療効果についてイサチソウと比較検討を行った。

**【方法】** 1) パーキンソン病モデルラットの作成による検討：緒方らの方法(4) に準じて、JEV を生後 13 日目の Fischer ラットの大脳皮質に投与することにより作成し、JEV 投与 90 日後および 180 日後にパーキンソン病モデルラットとして実験に用いた。2) Pole test による運動機能の測定：小川らの方法(5) を改良し、長さ 100cm、直径 2.5cm の棒の上端から床まで到達する時間を、薬物投与前および投与後に測定した。3) 脳内カテコールアミン濃度の測定：モデルラットにイサチソウ(100mg/kg) およびセレギリソウ(0.2mg/kg)を 7 日間腹腔内に投与し、脳を摘出後 7 分割し、気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。4) 免疫組織化学的検討：Tyrosine hydroxylase (TH) 抗体を用いて、

モデルラットの黒質線条体の TH 陽性細胞染色した。

**【結果】** 1) JEV 投与 90 日後のモデルラットの Pole test に要する時間はコントロールラットに比べて有意に長く、イサチソウを投与することによって短縮が認められた。同様に 180 日後のモデルラットにおいてもイサチソウ投与により時間の短縮が認められ運動機能が改善した。JEV 投与後 90 日と 180 日で差異は認められなかった。2) 線条体の DA 濃度は JEV 投与 90 日後においてコントロールラットに比べ有意に低値を示していた。この低下はイサチソウ投与により有意に回復していた。また JEV 感染 180 日後においても同様の結果が得られた。3) セレギリソウ投与におけるモデルラットの運動機能はイサチソウ同様コントロールラットレベル付近まで回復した。また線条体の DA 濃度もイサチソウ同様有意に上昇していた。4) モデルラットの黒質線条体における TH 陽性細胞はコントロールラットに比べて著しい減少が認められた。その減少はイサチソウ投与によって回復は認められなかった。

**【考察】** イサチソウはパーキンソン病患者の尿中では重症度に伴って有意に上昇していたことから、生体内で不足した DA を補うために内因性のイサチソウ濃度が上昇し、代償的に MAO 活性を阻害していると考えられた。内因性物質であるので比較的安全にパーキンソン病治療に貢献するのではないかと考え、外因的にイサチソウをパーキンソン病モデル動物に投与することを企画した。我々は以前に JEV によるパーキンソン病モデルラットを用いて L-dopa が運動機能の低下を改善することを確認した(4)。次にイサチソウとパーキンソン病との関連性について検討を行った。他のパーキンソン病モデルは可逆性が強いので JEV モデルでもその欠点があるか 90 日と 180 日に分けて検討した。イサチソウを JEV 投与

後 90 日および 180 日のモデルラットに投与すると線条体の DA 濃度は無処置のモデルラットに比べて有意に高値を示し、運動機能も改善された。免疫組織化学的検討においては JEV モデルラットの黒質線条体の TH 陽性細胞は著しく減少していた。またモデルラットにイサチンを投与したときの TH 陽性細胞の回復は認められなかった。モデルラットの線条体の DA 濃度を上昇させるのではないかと考えられた。さらに感染経過日数によるモデルラットへの薬物作用の違いについても検討を行ったが感染日数の違いによるイサチンの抗パーキンソン病効果に差は認められなかった。またイサチンはすでに臨床で用いられている MAO-B 選択的阻害薬であるセレギリンと同様にモデルラットの線条体濃度を上昇させ、運動機能も回復させた。程度の差はあるにせよ内因性の物質がパーキンソン病の症状の改善に有効であることは重要であると考えられる。以上よりイサチンは抗パーキンソン病薬としての有用性が示唆された(6)。

【結語】内因性 MAO 活性阻害物質イサチンのパーキンソン病治療薬としての有効性が示唆された。今後は投与量および副作用について更なる検討を加えたい。また、この実験モデルでは JEV 感染後時間が経過しても症状は持続すると考えられ、従来の可

逆的な変化を示すモデルラットとは異なり長期的薬剤投与の効果を検討する上で有用と考えられる。

#### 【文献】

- 1)Oxenkrung G. et al. (1985) Stress-induced synthesis of melatonin: Possible involvement of endogenous monoamine oxidase inhibitor (tribulin). *Life Sci.* **37**: 1743-1746.
- 2)Hamaue N. et al. (1999) Effects of isatin, an endogenous MAO inhibitor, on acetylcholine and dopamine levels in the rat striatum. *Biogenic Amines* **15**, 367-377.
- 3)Hoehn M. M. et al. (1967) Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* **17**: 427-442.
- 4)Ogata A. et al. (1997) A rat model of Parkinson's disease induced by Japanese encephalitis virus. *J.Neurovirol.* **3**: 141-147.
- 5)Ogawa N. et al. (1985) A simple qua bradykinesia test in MPTP-treated mice. *Res. commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **50**: 435-441.
- 6)Ogata A. et al.(2003) Isatin, an endogenous MAO inhibitor, improves bradukinesia and dopamine levels in a rat model of Parkinson's disease induced by Japanese encephalitis virus. *J Neurol Sci* **206**: 79-83

# 演題番号 A - 42

## ペロ毒素2型によるウサギ中枢神経系障害とGb3の局在

岩手医大医学部細菌学講座<sup>1</sup>、都立駒込病院病理科<sup>2</sup>、新潟脳外科病院ブレーンリサーチセンター<sup>3</sup>

○ 高橋清実<sup>1</sup>、船田信顕<sup>2</sup>、生田房弘<sup>3</sup>、佐藤成大<sup>1</sup>

### はじめに

腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症では溶血性尿毒症症候群(HUS)や脳症をしばしば合併する。HUSではEHECが産生するペロ毒素(Stx)による腎の毛細血管内皮障害とそれに伴う多発性細小血管血栓症がおもな病態と考えられ、腎ではStxのレセプターであるGb3(globotriaosylceramide、CD77)が他の臓器より強く発現していることがHUS発症に重要な役割を果たしている。

しかしStxによる中枢神経系(CNS)障害の発症機序はいまだ明らかではなく、動物モデルでは、HUSと同様の血管内皮障害およびStxが神経細胞を直接傷害する2つの機序が考えられているが、これまでにCNSでのGb3の発現を明確に示した報告はみられない。

今回われわれは、ペロ毒素2型(Stx2)を投与したウサギモデルにおける初期のCNS障害とGb3の局在との関連について検討したので報告する。

### 材料および方法

- 精製Stx2はデンカ生研から供与されたもの(保存剤不含)を用いた。Vero細胞を用いて細胞傷害活性を測定後、分注して-70℃で保存した。
- 日本白色種ウサギ(2.2~2.5kg、オス)の左耳静脈より0.1~5μg/kgの精製Stx2を投与後、臨床症状およびCNS症状発症時の血液所見を検討した。
- CNS症状発症時、ウレタン麻酔後3-Tesla超高磁場MRIにて撮像した。
- H&E染色、ElasticaGolener染色、免疫組織染色による病理組織学的検討のため、バルビタールで深麻酔後灌流固定(4%パラフォルムアルデヒド)して全CNSを取り出し、再固定後パラ

フィン包埋切片を作製し経時的に検討した。

- 4)と同様に施行後凍結切片を作製し、抗CD77抗体(rat IgM)を用いて蛍光抗体法によりGb3の発現を検討した。

### 結果

- Stxのvero細胞でのCD<sub>50</sub>は0.01pg、ウサギでのLD<sub>50</sub>は0.75μg/kgであった。
- 0.1μg/kg以上の投与で全例に消化器症状がみられた。おもな症状は食餌摂取量の低下、体重減少、軟便~血性下痢で、その程度は投与量に比例して増悪した。
- 1.0μg/kg以上の投与で神経症状がみられた。ほとんどのウサギは下肢麻痺で発症し、その後四肢麻痺や意識障害に進展し死亡した。まれに運動失調や軀幹の動搖などの症状が見られた。
- 下肢麻痺発症時の血液所見は、Stx投与前と比べてとくに変化はみられなかった。また、大脳・脳幹におけるMRI所見もとくに異常はみられなかつた。
- 下肢麻痺発症時の病理組織所見は、脊髄の灰白質において、細小血管の血栓形成とそれによる虚血性病変、虚血による神経細胞の変性、フィブリンの析出、微小出血、浮腫などが散在性にみられた。しかし、大脳・脳幹の組織障害はほとんど見られず、顕微鏡的微小梗塞や微小出血が少数点在する程度であった。嗅球では脊髄と同様の所見がみられた。
- Gb3は脊髄灰白質と嗅球の細小血管に一致して強く発現していたが、大脳や脳幹では非常に弱くごく少数の血管に検出される程度であった。他の脳内の細胞には検出されなかった。Stx2投与により大脳・脳幹の血管での発現が増強した。

7) Stx 2 投与による反応性ミクログリアの増加、血管内皮の変化、および血栓形成は、それぞれ投与後 6 時間・12 時間・24 時間以後で認められた。

### 考察

EHEC が産生する Stx は A-B 型のホロ毒素で、B サブユニットが細胞表面のレセプター Gb3 に結合し、その後エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、A サブユニットが持つ酵素活性により細胞の蛋白合成を阻害し、細胞死を起こしひいては組織障害に進展する。Stx による組織障害発症においては Gb3 が不可欠であるが、CNS における Gb3 の発現やその局在についてはほとんど報告が無く、EHEC 感染症に合併する神経障害の病態もいまだ明らかではない。

今回われわれはウサギモデルを作製し CNS 障害の発症機序について検討した。Gb3 の発現が脊髄と嗅球の細小血管に局在すること（右図 1）、Gb3 の局在部位と組織障害が起こる部位が対応しており、虚血性病変により下肢麻痺および上肢麻痺が起こることを明らかにした。大脳・脳幹では Gb3 の発現がほとんどみられず（右図 2）、組織障害もごく軽度であったが、Stx 投与後早期よりグリア細胞と血管内皮細胞の変化および血管内皮での Gb3 の発現増強が見られた。以上より、1) Stx が直接神経細胞を傷害するため発症するのではない、2) 投与後初期にみられる下肢および上肢麻痺の発症とその後に進展増悪する大脳・脳幹の神経組織障害の発症機序は異なる、3) 後者の進展増悪の機序を解明することはヒトにおける脳症の病態を考える上で重要である、と考えられる。現在 3) について検討中である。

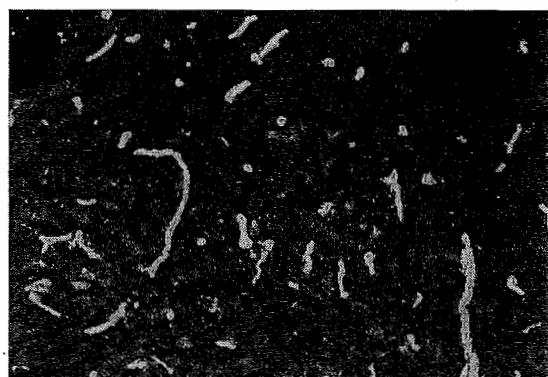


図 1. 蛍光抗体法による Gb3 の検出（第 4 腰髄、灰白質の細小血管に一致して発現）



図 2. 同上（海馬領域）

# 演題番号 A - 43

## 青森県津軽地方ではCreutzfeldt-Jakob病が多発している？

布村仁一、清野聰\*、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

Creutzfeldt-Jakob病(CJD)患者は概ね人口100万人対年間一人の罹患率とされているが、近年いろいろな統計よりCJD患者が増加傾向にあることが示されており<sup>1)</sup>注目されている。我々の施設は青森県津軽地方に位置し、周辺はりんご栽培が主産業の典型的な農村地帯である。医療人口は約10万人であるが、当院ではここ約2年の間に孤発型CJDと思われる患者を4人経験している。特に発症者は当院のある黒石市と隣町である浪岡町在住者(合わせて人口約6万人)に限られていた。当地区での患者の集中的な発生は、我が国の今後のCJD患者発生の推移を考える意味において重大な状況と思われる所以症例の概要を示し報告する。

### [症例1]

75歳、女性。家族歴、脳外科手術歴、輸血歴なし。■■■年4月転倒し大腿骨骨折で当院整形外科入院。元教師、川柳を趣味とする知的な患者であったが、入院10日後より言葉が出にくくなり、リハビリの同じ動作を何度も間違えるようになった。入院1カ月後にはほとんどしゃべらなくなり、右手が巧く使えなくなったとして当科紹介となった。神経学的には痴呆、体幹失調、右上下肢のdystonia様肢位を認めた。痴呆は急速に進行し、発症2カ月で無動無言状態となった。myoclonusを経過中に認め、脳波にもPSDが出現した。頭部CTでは急速な脳萎縮を認めた。髄液中14-3-3蛋白は未検、プリオントン蛋白遺伝子検索ではcodon129のgenotypeはMM型であった。約1年の経過で死亡し、剖検は得られなかったが、probable CJDと診断した。

### [症例2]

55歳、女性。当院の元看護婦で家族歴、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なし(内科医も痴呆の存在を指摘していない)。同年7月物忘れを主訴に当院脳神経外科受診。痴呆の存在を指摘され当科紹介となった。神経学的にはHDSRで19点、物語り文によるかなひろいテストも3点と低下を認めたが、他には明らかな異常なくADL的には自立していた。しかしながら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。脳波は全般性の徐波化を認めたがPSDなく、髄液の14-3-3蛋白は陽性、髄液NSEの増加は認めなかった。プリオントン蛋白遺伝子検索ではcodon 129のgenotypeはMM型であった。頭部MRIでは拡散強調画像、FLAIR像で頭頂葉中心に大脳皮質に沿うような高信号域を認めた。その後しばらくは明らかな症状の進行なかったが、同年11月より着衣失行、言語性の保続が出現。■■■年2月には発語がなくなり日常生活は全介助となつたが、まだ歩行可能で経口摂取も可能であった。同年8月より無動無言に至った。経過中myoclonusと思われる不随意運動はごく短期間認めたのみで、脳波上PSDも観察されていない。全経過1年6カ月で死亡したが剖検は得られなかつた。本例は典型的ではないが、画像所見、経過よりCJD、特にcodon 129多型とプロテアーゼ抵抗性プリオントン蛋白のWesternプロットのパターンによる分類のMM2型と考えられた<sup>2)3)</sup>。

### [症例3]

74歳、女性。農家の女性で家族歴、脳外科手術歴、輸血歴なし。■■■年10月下旬より言葉がでてこなくなり会話が続かなくなつた、食事の支度ができなくなつたとして同年11月当科受診。神経学的にはHDSR9点と痴呆を認めた以外明らかな異常なし。頭部MRIでは拡散強調像、FLAIR像で大脳皮質に沿う高信号域を認めた。発症約1カ月で自分の名前もわからなくな

り、ADLはほぼ全介助となった。脳波ではPSDを認めた。髄液中14-3-3蛋白やプリオントン蛋白遺伝子検索は未検。本例も経過、検査所見よりCJDを強く疑ったが家族の希望で他県に転地。

#### [症例4]

65歳、女性。家族歴、脳外科手術歴、輸血歴なし。■■■年2月頃より視力低下を自覚。4月に眼科受診し左同名半盲を指摘され当院脳外科紹介。血管撮影等で異常を認めず当科紹介。当初は知的機能を含めて視野障害以外明らかな神経学的異常所見を認めず、頭部MRIも異常を認めなかつたが、5月よりおかしな言動、興奮状態が出現、急速に痴呆が進行し約1カ月の経過で無動無言状態となつた。myoclonusも出現し、脳波上PSDを認めた。くり返し施行した頭部MRIでは拡散強調像、FLAIR像にて基底核の高信号域が出現した。髄液14-3-3蛋白、プリオントン蛋白遺伝子解析は未施行。臨床的にHeidenhain型のCJDと考えている。

#### 考察

以上の4例は病理学的裏付けはなされていないが、臨床的には孤発型CJDと思われる。この4例は人口約6万人の地域に住んでおり、約2年間に集中的に発症していることより、当院周辺地域（青森県津軽地方）は一般的なCJDの罹患率の数十倍の高頻度にCJDが発症したことになる。一方1996年の厚生省の全国調査においても1987年から1989年までの3年と1993年から1995年までの3年を比較すると罹患率は約2倍になっており<sup>1)</sup>、全国的にもCJDが近年増加していることが推定される。青森県全体をみても1998年から2002年までの5年間に5例のCJD患者（当院例を除く）を確認しており、これはそれ以前の10年間の2倍の罹患率である。今回の当地での患者の集積はこの全国的な罹患率の増加を反映した可能性があり、国内の他の地域でも同様に患者が集中的に発生しているところがないか注目される。

また近年いわゆるBSE騒動からCJDに対する関心が高まっており、以前と比べCJD患者が神経内科等CJDに対する知識、経験を有する医師の診察を受ける機会が増加していると思われ、これがCJD罹患率の増加に反映されている可能

性も否定できない。当院においてもCJD患者発生は神経内科医常勤以前は一例もみられず、常勤後患者が集中的にみつかっている。この点について、痴呆患者が神経内科を受診する割合とCJD発生数の関係についても検討されるべきと思われる。

もちろん単に偶然CJD患者が多発した可能性もあるが、青森県、津軽地方に特徴的な、例えば農業（りんご生産等）との関連や、血縁関係等が原因している可能性も否定できず、生活歴、食べ物の嗜好等を含めより詳細な検討が必要と思われる。

当地区においてこれからもCJD患者の多発が継続して認められるか今後の疾患発生状況が注目される。

#### 結論

青森県津軽地方はこの2年間に一般的な罹患率の数十倍の頻度でCJD患者が発生している。今後の患者発生状況が注目され、多発の原因検索も必要と思われる。

#### 文献

- 1) 宇高不可思ら : Creutzfeldt-Jakob 病, Gerstmann-Stäussler-Scheinker症候群. 日本臨床, 59 [Suppl.7] : 246-252, 2001.
- 2) Parchi,P.,et.al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol., 39 : 767-778, 1996.
- 3) Zerr,I.,et.al. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease : Identification of uncommon variants. Ann Neurol., 48 : 323-329, 2000.

## 演題番号 A - 44

特異的な病理像を呈したクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) MM-type 2 の 1 症例

長崎大学医歯薬学総合研究科(第一内科)

○佐藤克也、調 漸、江口勝美

長崎春回会北病院 佐藤 聰、辻畠光宏

日浦病院 前田滋

長崎大学医歯薬学総合研究科(第一病理) 下川 功

東北大学病態神経 北本哲之

[目的] 今回我々はクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) MM-type2 の剖検において特異的な病理像を呈した症例を経験したので報告する。

[症例] 患者は 74 才女性。歩行時のふらつき感と軽度の痴呆症状にて近医を受診し、長崎北病院に精査目的にて入院。入院時神経学的所見では左上下肢の limb-kinetic apraxia と bilateral rigidity に加え、軽度の痴呆症状のみを認めた。MRI 上前頭葉を中心とした軽度の脳萎縮があり、脳脊髄液検査では 14-3-3 蛋白陽性、脳波上はっきりとした PSD 所見はないものの、全般的に 3-5HZ の slow wave が目立つ事より、クロイツフェルト・ヤコブ病と診断。発症後 19 カ月目、肺炎と尿路感染にて死亡。

病理解剖では、大脳白質における粗造な海綿状変性、astrocystic gliosis を認め、さらに視床及び基底核にも軽度の同様の所見を認めた。免疫染色では diffuse synaptic pattern を認めた。最も特徴的な所見は黒質の神経細胞に変性が認められた点である。又脳組織の western blot による異常プリオントン蛋白の解析では主体は type2 (Parchi 分類) を示したが、type1 と type2 の混在を示した。

[考察・結論] 本症例は 1998 年の Parchi 分類に基づくと MM2-cortical form に相当する。本症例は MM2-cortical form の日本の最初の症例であり、さらに黒質に神経細胞の変性を認めた非常に貴重な症例であり、若干の文献的考察を含め報告する。

# 演題番号 A - 45

## Creutzfeldt-Jakob disease 患者における 尿中蛋白分解抵抗性プリオノン蛋白の検出

東北大学神経内科

○宮澤康一、志賀裕正、松崎理子、武田 篤、糸山泰人

### [目的]

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) 患者の尿中蛋白分解抵抗性プリオノン蛋白 (urinary protease-resistant prion protein: UPrP<sup>Sc</sup>) の検出を行い、その CJD 診断における有用性について検討する。

### [対象]

Sporadic CJD 患者 10 人 (表 1) - 男性 : 女性 = 6 : 4、年齢 57~76 歳 (平均 65.8 歳)、control 5 人 - 男性 : 女性 = 3 : 2、年齢 41~84 歳 (平均 67.7 歳)、Alzheimer disease、viral meningitis 、 cryptococcal meningoencephalitis 、 amyotrophic lateral sclerosis、spinocerebellar degeneration 各 1 例。Progressive dementia 4 例。

### [方法]

Shaked らの報告に従ってサンプルの調整及び解析を行った。対象より採取した尿を生理食塩水で一晩透析した後、超遠心を行い、得られたペレットを proteinase K (PK) の有無 2 つの条件下で消化を行い、ウエスタンプロット法で解析を行った。1 次抗体にはプリオノン蛋白に対するモノクローナル抗体である 3F4 を用いた。

### [結果]

Control 群を含む全ての症例で、PK を加えなかったサンプルでは PrP を示す約 32KDa のバンドが検出された。この蛋白は Control 群では PK 处理により分解され、全例でバンドが消失したが、CJD 群では PK 处理後も分解されない UPrP<sup>Sc</sup> を示すバンドが全例で検出可能であった (図、表 2)。また、CJD 群のうち 3 例では、発症早期 (それぞれ発症 2、1 及び 2 ヶ月後) に採取した検体では UPrP<sup>Sc</sup> は検出されなかつたが、その後 (それぞれ発症 3、6 及び 5 ヶ月後) 再び採取した検体では検出可能であった。

### [考察]

Shaked らが報告した CJD 患者はほとんどが家族性 CJD の患者であったが、今回対象とした Sporadic CJD の患者でも、全例で、脳波上の PSD の有無に関係なく UPrP<sup>Sc</sup> が検出され、CJD の診断に有用と考えられた。また Shaked らは PrP<sup>Sc</sup> を接種したハムスターにおいて、発症前から UPrP<sup>Sc</sup> が検出されることを報告しているが、今回対象とした CJD 患者の内 2 例では発症早期では検出不能であった。CJD 患者においては発症早期では UPrP<sup>Sc</sup> は検出できない可能性があり、今後の検討が必要であると考えられる。

☒ Protease-resistant PrP in urine of sporadic CJD patient

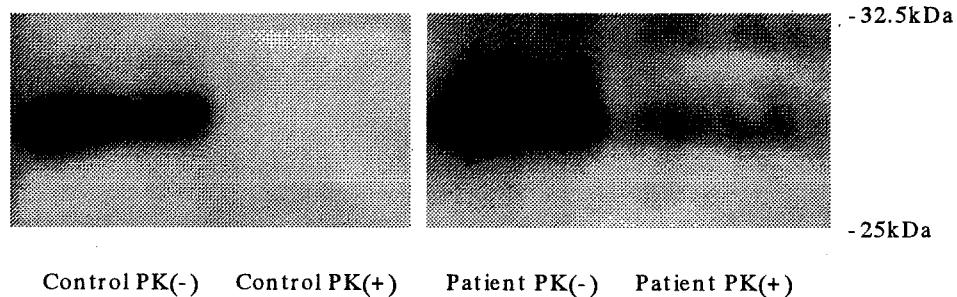


表 1. Profiles of patients

No.	Age (year)	Sex	Initial symptoms	Diagnosis	Duration (month)	PrP gene
1	69	M	MD, ataxia	definite	6	VV2
2	68	M	MD, VD	probable	5	wild
3	76	F	MD, VD	probable	9	wild
4	57	M	MD	probable	9	wild
5	73	M	hemispatial neglect	probable	2	N.E.
6	63	F	MD	probable	30	wild
7	74	F	MD	definite	19	wild
8	54	M	MD, ataxia	probable	2, 3*	N.E.
9	65	M	MD	probable	1, 6*	N.E.
10	59	F	VD	probable	2, 5*	N.E.

MD: memory disturbance; VD: visual disturbance; N.E.: not examined; Duration: duration from onset to urine examination; \* Sample was collected twice.

表 2. Results of diagnostic examinations

No.	PrP in urine	NSE (ng/ml)	14-3-3	PSWC	MRI
1	+	110	+	-	+
2	+	24	+	+	+
3	+	22	-	+	+
4	+	N.E.	-	+	+
5	+	N.E.	N.E.	+	+
6	+	56	+	+	+
7	+	51.4	+	+	+
8	-, +	N.E.	N.E.	-	+
9	-, +	N.E.	N.E.	+	-
10	-, +	62	N.E.	+	+

NSE: neuron specific enorase; PSWC: periodic sharp wave complex; MRI: high intensity area in Diffusion or FLAIR MR image; N.E.: not examined

## 演題番号 B - 1

HTLV-I キャリアーの若年成人女性に発症した

### 進行性多巣性白質脳症 (PML) の一例

大分医科大学第三内科、永富脳神経外科病院\*

○木村 昭子、藤本 伸、上山 秀嗣、三宮 邦裕、熊本 俊秀、津田 富康  
森 美由紀\*、永富裕文\*

#### はじめに

今回我々は、HTLV-I キャリアーの若年成人女性に発症した進行性多巣性白質脳症 (PML) の一例を経験したので考察を加え報告する。

#### 症例

患者は 28 歳の女性。■ 年 10 月初旬より右片麻痺が次第に進行し、一方で咳嗽と微熱もみられた。神経学的には集中力の低下と強制笑い、右不全片麻痺などの所見を認めた。胸部単純 X 線写真では両肺にびまん性の淡い浸潤影を認め、胸部 CT では両側上中肺野優位に濃淡のある浸潤影を広範に認めた。頭部 MRI T2 強調画像および FLAIR 画像では皮質下白質を中心に多巣性の高信号域を認めたが、いずれも造影効果はみられなかった (図左)。経気管支的肺生検の結果から肺病変はカリニ肺炎と診断し、ST 合剤の投与を開始したところ速やかに改善傾向を示した。一方で神経症状は進行し、臥床状態となり、発語も殆どみられなくなった。免疫不全状態が疑われたことや MRI の所見などから PML を疑った。JC ウィルス (JCV) DNA は髄液中では検出されなかつたが、生検脳においては検出され (図右)、組織学的に脱髓鞘の散在を認めたこと、JCV に対する免疫組織染色にて oligodendrocyte の核内封入体が陽性であったことなどから PML と診断した。免疫学的検査ではリンパ球幼弱化試験や末梢血フローサイトメトリーでの CD4/CD8 比などは正常であったが、ツベルクリン反応が陰性で、NK 細胞活性が正常下限であった。基礎疾患については全身検索を行ったが、悪性腫瘍や膠原病などは認め

ず、HIV 抗体も陰性であった。血清 HTLV-I 抗体 (PA 法) が 640 倍と上昇しており、ATL の可能性も疑つたが、末梢血に異型リンパ球を認めず、サザンプロット法で HTLV-1 プロウイルスの増殖もみられなかった。

#### 考察

本症例は HIV、悪性腫瘍などの基礎疾患有していないにもかかわらず、PML とカリニ肺炎を発症した。しかし、HTLV-I キャリアー段階での免疫不全については以前から指摘されており、実際、HTLV-I キャリアーに起こった日和見感染症の報告例は少なくない (表)。また、それらの報告例の中には後に ATL を発症した症例も多く、あたかも日和見感染症が ATL に先行して発症しているようであった。本症例においても HTLV-I と関連した何らかの免疫異常があり、PML とカリニ肺炎の発症に関与したのではないかと考えられた。

#### 文献

- 1) Okada Y, Sawa H, Tanaka S, Takada A, Nagashima K : Transcriptional activation of JC virus by human T-lymphotropic virus type I tax protein in human neuronal cell lines. J. Biol. Chem. 275 : 17016-17023, 2000
- 2) Iroi A, Miyashita N, Nakamura S, Ohizumi H, Mizuno Y : A patient with marked immunodeficiency in an HTLV-I carrier : a case report. Clin Neurol, 40 : 135-139, 2000

- 3) Kawahigashi N, Furukawa Y, Tara M : Pneumocystis carinii pneumonia in a HTLV-I carrier with monoclonal proliferation of HTLV-I infected lymphocyte. Jpn J. Clin. Hematol. 37(4): 317-322, 1996
- 4) Yogo Y, Sugimoto C : Diagnosis of PML using PCR: Shinkei Kenkyu no Shinpo 43: 128-137, 1999

図 頭部 MRI FLAIR 画像と生検脳の PCR (JCV)

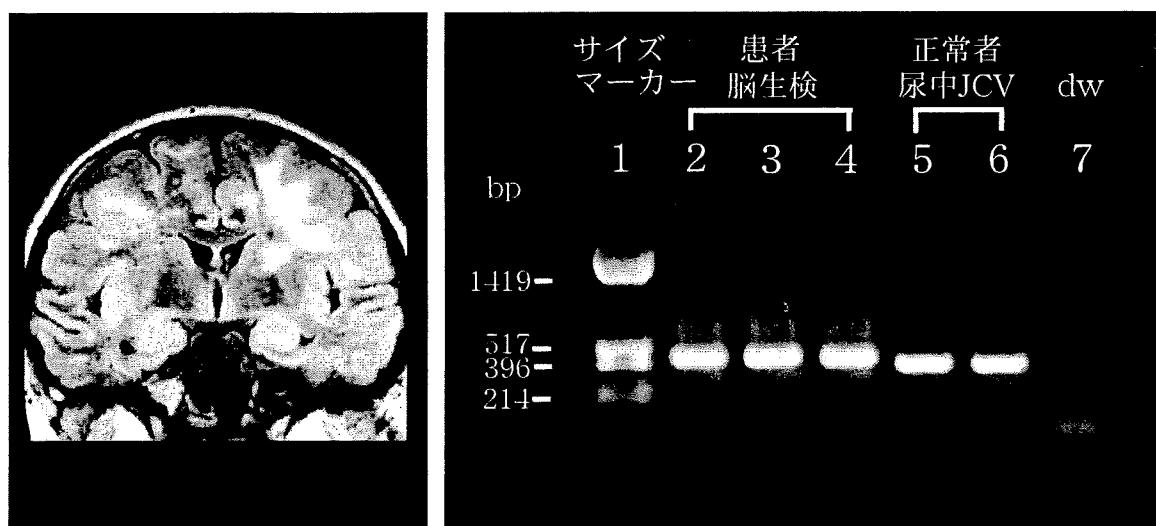


表 HTLV-I キャリアーにみられた日和見感染症の報告例

感染症名	症例数(男/女)	年齢(平均)	ATL 発症例数	ATL発症 までの期間(平均)
カリニ肺炎	11(8/3)	30-76(46.5)	4	6-18ヵ月(12.8)
クリプトコッカス感染症 (髄膜炎4例、肺炎1例)	5(2/3)	45-79(64.4)	1	13ヵ月
糞線虫	2(1/1)	56-67(61.5)	2	16-30ヵ月(23.0)
トキソプラズマ症	1(1/0)	44	0	
カリニ肺炎および サイトメガロウイルス 肺炎	1(1/0)	49	0	

川東ら、臨床血液37(4)：317～322,1996, 改変

# 演題番号 B - 2

## ATL に合併した PML の男性例

北里大学医学部神経内科

○ 門前達哉、飯塚高浩、井出俊光、鈴木則宏、坂井文彦

【はじめに】進行性多巣性白質脳症 (PML) は、元来白血病やリンパ腫など種々の免疫不全状態で稀に発症することが知られてきたが、現在はその殆どが HIV 感染症に合併している。近年、分子遺伝学の進歩により、PML は単なる免疫不全に随伴して発症するのではなく、HIV Tat 蛋白や HTLV-I Tax 蛋白自体が JC ウィルスを活性化することも PML の発症要因として重要であると認識されできている。また、AIDS 患者における PML 治療は、HIV 自体の増生を抑える高活性化抗レトロウィルス療法により良好な経過を得た症例も報告されている。一方、非 AIDS 患者における PML 治療は有効なものがない。

今回我々は、くすぶり型の成人 T 細胞白血病 (ATL) に PML を併発した症例を経験し、非 AIDS 患者の PML 治療における本邦での問題点について述べる。

【症例】56 歳男性、高校教師。■年 1 月見えづらさを主訴に近医の眼科を受診し、白内障を指摘された。術前の血液検査で白血球增多 (WBC 21210, ATLcell 49%) を指摘され、3 月当院血液内科を受診。HTLV-I 陽性で、血液および骨髄に白血病細胞を認め、ATL と診断された。ATL はくすぶり型であったため、経過観察していたが、徐々に左視野障害が進行するため、5 月 17 日当院眼科を受診。左同名半盲を指摘され、当科を紹介受診。神経学的には、左同名半盲を認める以外に異常なし。髄液検査にて細胞数、蛋白異常なく、頭部 CT および MRI で大脳、脳幹、小脳に散在する多巣性白質病巣を認め (図)、増強効果を認めないことから、PML を疑った。髄液の JC virus

の nested PCR が陽性であり (図)、PML と診断した。PML の治療に関して、過去の症例報告などを参考に、抗レトロウイルス療法、インターフェロン、cidofovir<sup>2)4)5)</sup> 等につき検討したが、本邦においてはいずれも保険適応内しか使用できないか、治療効果が不明であることから、治療を断念した。

【考察】ATL については、本邦に特徴的な、頻度の低くない疾患である。PML は画像および髄液検査で、病初期に診断が可能であるため<sup>1)</sup>、PML に対して発症早期からの積極的な治療を行いたい。ATL に合併した PML の報告は稀であるが<sup>4)5)</sup> (表)、ATL が本邦に特徴的な疾患であることから、PML に対する積極的な治療法の確立が必要である。

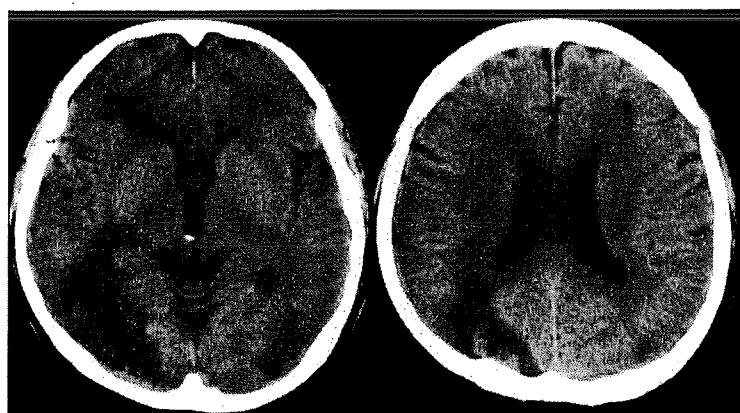
【文献】1) R. D. Henderson, M. G. Smith, P. Mowat, S. J. Read: Progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 58:1825, 2002  
2) A. Salmaggi, E. Maccagnano, A. Castagna, S. zeni, F. Fantini, P. Cinque, M. Savoardo: Reversal of CSF positivity for JC virus genome by cidofovir in a patient with systemic lupus erythematosus and progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurol Sci 22:17-20, 2001  
3) C. Sugimoto, D. Ito, K. Tnaka, H. Matsuda, H. Saito, H. Sakai, K. Fujihara, Y. Itoyama, T. Yamada, J. Kira, R. Matsumoto, M. Mori, K. Nagashuma, Y. Yogo: Amplification og JC virus regulatory DNA sequences from cerebrospinal fluid:diagnostic value for progressive multifocal leukoencephalopathy. Arch Virol

143:249-262, 1998

4) 越智博文ら: PET にて methionine 集積を認めた進行性多巣性白質脳症の 1 例. 臨床神経, 36:858-863, 1996

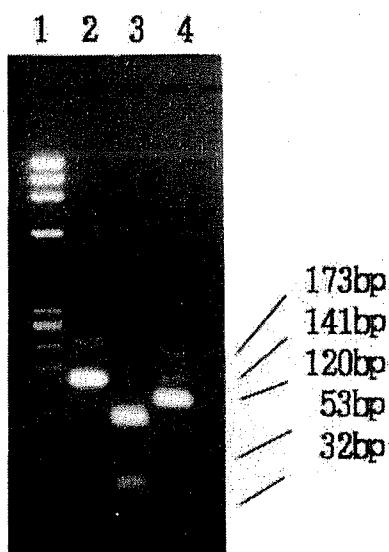
5) 大圓修身ら. ATL に伴った進行性多巣性白質脳症—臨床像と生前診断について—. 臨床神経, 29:1433, 1989

図：入院時頭部 CT



図：髄液中 JCV の DNA (nested PCR 法)

1. サイトマーク (φ X174DNA/HaeII)
2. Uncut
3. Bam HI
4. Hinf I



表：ATL に PML を合併した報告例

症例	報告者	年齢/性	診断法	治療	予後	報告年
1	大圓ら	36/M	髄液 PCR	Interferon-β	18 ヶ月	1989
2	越智ら	55/M	脳生検	Interferon-α + Ara-C	16 カ月後生存	1996
3	自験例	56/M	髄液 PCR	cidofovir を検討	6 ヶ月	2002

## 演題番号 B - 3

### HAM患者における髄液 IgG 認識エピトープの解析

東北大学神経内科<sup>1</sup>, 東京医科歯科大学ウィルス制御<sup>2</sup>, 広南病院  
神経内科<sup>3</sup>, 国立仙台病院神経内科<sup>4</sup>, 東北厚生年金病院神経内科<sup>5</sup>

○藤盛寿一<sup>1</sup>、中島一郎<sup>1</sup>、藤原一男<sup>1</sup>、馮娟<sup>1</sup>、山本雅裕<sup>2</sup>、  
山本直樹<sup>2</sup>、志賀裕正<sup>1</sup>、佐藤滋<sup>3</sup>、高瀬貞夫<sup>3</sup>、小野寺淳一<sup>4</sup>、  
浅野昌宏<sup>5</sup>、遠藤実<sup>5</sup>、糸山泰人<sup>1</sup>

#### [背景・目的]

Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) associated myelopathy (HAM)では血清および髄液中で抗 HTLV-I 抗体が陽性となり、IgG index の上昇、髄液 oligoclonal bands の検出などが特徴的である[1]。髄液 IgG の認識エピトープについては合成ペプチドを用いた検討がある[2]。一方、Phage display 法は linear epitope のみならず conformational epitope の検出にも有用であり、近年 monoclonal antibody (Ab)および polyclonal Ab のエピトープ検索に用いられている[3-6]。今回、我々は Phage display 法を用いて HAM 髄液 IgG の認識抗原の同定を試みた。

#### [対象・方法]

HAM7 例（男性 3 例、女性 4 例）の髄液を用いた。検体採取時の年齢は 40-65 歳（平均 55 歳）、罹病期間は 2-21 年（平均 8.5 年）であった。コントロール症例は頭痛 5 例および psycho-somatoform disorder 5 例の計 10 例とした。検体採取時の年齢は 14-48 歳（平均 28.7 歳）であった。髄液 IgG のエピトープを Phage display 法を用いて検索した。髄液中の IgG を Protein A beads 上に固層化し、Phage display peptide library を用いて 2 回の panning を行った。IgG に結合する複数の phage を単離した後、各々のファージ上に提示されている 12mer のペプチドをもとに HTLV-I との相同性を検索

した。

#### [結果]

HAM7 例中 6 例において HTLV-I と相同性をもつ配列が検出された。いずれも env gp46 蛋白との相同であり、4 例では gp46 237-243 と一致した配列を、2 例では gp46 191-199 と一致した配列が検出された。コントロール症例においては症例ごとに異なる配列が検出された。HTLV-I に相同性のある配列はコントロール症例においては検出されなかった。

#### [考察]

HAM 患者に共通した髄液 IgG 認識配列の存在が示された。認識配列は HTLV-I gp46 237-243 および 191-199 に相同性を有していた。HTLV-I 感染者の血清中において HTLV-I gp46 に対する液性免疫の主体は conformational epitope 認識抗体であることが示されているが、その認識部位はいまだ同定されていない[7]。今回検出した HAM 髄液 IgG 認識配列が conformational epitope を形成する配列に相当するか検討をする。また近年、同様の方法にてウィルス感染者から抽出された配列がワクチンとして応用できる可能性が報告されており、今回検出された配列を今後解析していく必要がある[3,8]。

#### [参考文献]

- [1] Osame M, Matsumoto M, Usuku K, et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemialike cells. *Ann Neurol* 1987;21:117-122.
- [2] Kitze B, Usuku K, Izumo S, et al. Diversity of intrathecal antibody synthesis against HTLV-I and its relation to HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol* 1996;243:393-400.
- [3] Chen X, Scala G, Quinto I, et al. Protection of rhesus macaques against disease progression from pathogenic SHIV-89.6PD by vaccination with phage-displayed HIV-1 epitopes. *Nat Med* 2001;7:1225-1231.
- [4] Luzzago A, Felici F, Tramontano A, Pessi A, Cortese R. Mimicking of discontinuous epitopes by phage-displayed peptides. I. Epitope mapping of human H ferritin using a phage library of constrained peptides. *Gene* 1993;128:51-57.
- [5] Folgori A, Tafi R, Meola A, et al. A general strategy to identify mimotopes of pathological antigens using only random peptide libraries and human sera. *EMBO J* 1994;13:2236-2243.
- [6] Rowley MJ, Scealy M, Whisstock JC, Jois JA, Wijeyewickrema LC, Mackay IR. Prediction of the immunodominant epitope of the pyruvate dehydrogenase complex E2 in primary biliary cirrhosis using phage display. *J Immunol* 2000;164:3413-3419.
- [7] Hadlock KG, Rowe J, Foung SKH. The humoral immune response to human T-cell lymphotropic virus type I envelope glycoprotein gp46 is directed primarily against conformational epitopes. *J Virol* 1999;73:1205-1212.
- [8] Begum N, Horiuchi S, Tanaka Y, Yamamoto N, Ichiyama K, Yamamoto N. New approach for generation of neutralizing antibody against human T-cell leukaemia virus type-I (HTLV-I) using phage clones. *Vaccine* 2002;20:1281-1289.

## 演題番号 B - 4

### AIDS でみられる空胞性脊髄症における浸潤マクロファージの役割

岩手医大医学部細菌学講座<sup>1</sup>、D.I. Ivanovsky Institute of Virology<sup>2</sup>、都立駒込病院病理科<sup>3</sup>

○ 高橋清実<sup>1</sup>、Dmitri Nossik<sup>2</sup>、船田信顯<sup>3</sup>、佐藤成大<sup>1</sup>

#### はじめに

空胞性脊髄症 (Vacuolar myelopathy, VM) は、おもに胸髄の後索あるいは側索における髓鞘の splitting による空胞化変性を特徴的とする病理組織学的診断名で、AIDS 剖検例の 20~55% でみられる比較的頻度の高い神経障害である。しかし、その病態や発症機序についてはまだ明らかではない。病巣内には浸潤したマクロファージ (Mφ) —とくに空胞内あるいはその近傍に foamy Mφ が見られるが、これらは単なる scavenger として存在する以外に、病変形成に何らかの役割を果たしていると考えられる。今回 AIDS 症例の脊髄組織切片における Mφ の浸潤および局在と VM 病巣との関連を検討したので報告する。

#### 材料および方法

AIDS 35 例 (D.I. Ivanovsky Institute of Virology から 17 例、Johns Hopkins University から 14 例、都立駒込病院から 4 例) の脊髄 75 切片、HIV 感染のないコントロール 5 例の脊髄 7 切片を用いた。

##### 1) H&E 染色および LFB 染色

VM の診断ならびにその程度の判定を行った。

##### 2) 免疫組織化学法

\* RCA-1 を用いて Mφ の浸潤の程度および局在について検討した。

\* 抗 gp41 抗体あるいは抗 p24 抗体を用いて HIV 感染細胞の検出を行った。(なお後者は国立感染症研究所 感染病理部に依頼した。)

\* RT-PCR/ISH (*in situ* RT-PCR) 法  
組織切片上で RT-PCR を行った後、ジゴキシ

ゲニン標識オリゴヌクレオチドプローブを用いて *in situ* hybridization を行う間接法により、TNF- $\alpha$  mRNA の発現について検討した。

#### 結果

1) AIDS 35 例のうち病理組織学的に VM がみられたのは 15 例で、grade I/mild change は 6 例、grade II/moderate change は 4 例、grade III/severe change は 5 例であった。残りの 20 例ではとくに VM はみられなかった。

ミクログリア小結節内に多核巨細胞 (HIV 陽性) が見られる、いわゆる HIV myelitis は VM 症例の 2 例のみでみられた。

2) 空胞化変性は、おもに中～下部胸髄の後索および側索にみられた。一部の症例では前索にも少数の空胞が散在した。

3) 病巣部に一致して空胞の内外に多数の Mφ が検出され、変性した軸索を貪食する像もいくつかの Mφ で観察された。

VM 陰性の 20 例中 8 例 (40%)において、好発部位である後索～側索に VM 症例と同様の多数の Mφ の浸潤がみられたが、HIV 感染のないコントロールでは Mφ は検出されなかつた。

4) VM 症例のうち、gp41 抗原は 3 例で陽性、p24 抗原はこれら 3 例に加えてもう 1 例の計 4 例で陽性であったが、VM 陰性例では検出されなかつた。2 例は多核巨細胞に一致して陽性であり、2 例は VM 病巣内の Mφ において検出されたが、いずれも陽性細胞数はごく少数であつた。

5) TNF- $\alpha$  mRNA の発現は多くの Mφ において検出されたが、その他の神経細胞や oligoden-

droglia ではみられなかった。

### 考察

これまでに VM の病因として、脊髄における HIV の productive infection (増殖性感染) の関与、HIV 感染よりも他の要因—例えばビタミン B<sub>12</sub> や葉酸の欠乏、CMV などの日和見感染、ワーラー変性、脊髄に病変をきたすような代謝障害あるいは毒性物質、炎症性サイトカインへの関与などが報告されている。

今回のわれわれの結果より、VM 病巣と HIV の productive infection との関連は低かった。しかし、15 例の VM 全例で病巣部への Mφ の浸潤がみられ、VM のみられなかった 20 例中 40 % において後索～側索へ浸潤した Mφ が検

出されたことより、Mφ は単なる scavenger として働いているだけではなく、病巣形成前から脊髄に浸潤し重要な役割を演じていると考えた。これらの Mφ の多くは TNF- $\alpha$  mRNA を発現しており、炎症性サイトカインによる oligodendroglia などに対する組織障害の可能性が示唆された。

今回 PCR/in situ hybridization によるプロウイルス DNA の検出あるいは Tat や Nef 蛋白などの検出を行っていないため、病巣部に浸潤した Mφ やその他の細胞における nonproductive infection とその役割については明らかでないが、病巣形成のもう一つの病因としての可能性を考慮に入れて今後検討したい。

表. 空胞性脊髄症のみられなかった 20 例のうちマクロファージ浸潤が検出された 8 例における浸潤部位とその程度

症例	後索	側索	前索	その他の病理所見
34-C	++	+	-	
103-41	+	+	-～+	ミクログリア増加
194-D	++	+	-	ミクログリア増加
238-C	++	-	-	
32	+	+	-	ミクログリア増加
153	++	-	-	ミクログリア増加
47515	+	+	-	
47487	-	+～++	-	

# 演題番号 B - 5

## HIV 感染者に合併した Elsberg 症候群の 4 例の報告

都立駒込病院 神経内科

○頼高朝子、大田恵子、岸田修二

我々は、HIV 感染者で、Elsberg 症候群を呈した4症例を経験したので、報告した。Elsberg 症候群は両仙骨神経の障害による排尿障害、下肢、会陰部の知覚障害などの一連の症状を呈する症候で、性器ヘルペスの初感染で lumbosacral meningomyitis や radiculopathy が生じて障害が出現する症候群である。

### 症例

HIV 患者の背景は、症例1は、26才男性、感染後4年、AIDS 発症半年。症例2は、29才男性、AIDS 発症3年、HAART 治療中。症例3は30才女性、感染後15年、AIDS 発症五年、HAART 治療中。症例4は、20才男性、今回発症時に HIV 感染を発覚。症例1はいずれも尿閉を主症状とし、症例4以外は陰部にヘルペスを伴っている。症例2は同時にヘルペス性網膜炎と仙骨領域の知覚障害を伴った。症例3難治性陰部潰瘍を伴った。症例4は、発熱、便秘を伴った。髄膜炎は3例に伴っており、全てリンパ球優位だった。起因ヘルペスウイルスは、症例2にて PCR で単純ヘルペス1型が陽性、症例4で単純ヘルペス1型 IgM が上昇していた。陰部と髄液中でウイルスが同定できた例では、ウイルスが一致しなかつた。

アシクロビル投与により反応し、症例1は11日、症例2は17日、症例4は14日で改善した。難治性の陰部潰瘍を伴った症例3では、アシクロビルで効果がなくホスカルネット投与が効果を示した。

今回経験した HIV 患者における Elsberg 症候群症例をまとめると、陰部ヘルペスを伴い発症したのが3例、伴わずに発症したのが1例認め、髄膜炎を伴ったのは3例認められた。起因ウイルスは陰部ヘルペスが II 型であったのに対し、髄液中ヘルペスが I 型であったのが1例認められた。アシクロビルに良好に反応し、比較的短期間で改善している。HIV 感染の状態は、CD4 陽性細胞数からは様々であり、免疫能

が著しく低下した時に発症するわけではなく、また HAART 治療中でも発症していた。

### 考察

これまでの Elsberg 症候群の報告例43例を表2に示す。一部 HIV 感染が判明していない時代の例も含まれるが、いずれも HIV 感染はないと思われる患者で、原因ウイルスはヘルペス単純ウイルスの I 型、II 型及び帯状疱疹ウイルスで、髄膜炎は伴う例、伴わない例のいずれも見られた。罹病期間は比較的短期間であった。本統計に含めなかったが、脳炎から発症し、経過中に同じ部位の radiculopathy を呈した例では神経因性膀胱の罹病期間が長く、ステロイド投与が効果を示した。これらは自己免疫機序による発症と考えられ、本例のような発症機序と異にしていると考えられる。本例ではステロイド投与が効果を示した例はなく、感染そのものによる発症と考えて良いと思われた。

Elsberg 症候群は陰部ヘルペスの直接末梢神経への浸潤が考えられているが、今回検討した HIV 感染者で見るよう、陰部と髄液でヘルペスウイルスのタイプが異なり、直接浸潤とは考えにくい症例も認められた。

### 結語

HIV 感染者に伴う Elsberg 症候群4例について報告した。HIV 感染者で、尿閉を生じた場合、本症候群を考慮し、早期からアシクロビル投与を行っていく必要があると思われる。起因ウイルスは陰部と髄液で異なることもあり得る。

### 参考文献

- 1) Elsberg CA: Experience in spinal surgery. Observations upon 60 laminectomies for spinal disease. *Surg Gynecol Obstet* 16:117-135, 1931
- 2) Caplan LR et al: Urinary retention probably secondary to herpes genitalis. *N Engl J Med* 297:920-921, 1977

表1. 検査所見

	CD4 (+) リンパ球数	陰部ヘルペス タイプ	髄液ヘルペス タイプ	髄液細胞数
1	67	帯状疱疹	陰性	19(16)
2	11	単純ヘルペスII	単純ヘルペスI	266(220)
3	445	単純ヘルペスII	陰性	1(0)
4	189	なし	単純ヘルペスI	37(33)

表2.本例と報告例の比較

報告者	症例 数	ウイルス分離 陰部(血中)	ウイルス分離 髄液	神経 所見	髄液細胞 増加	罹病期間 (日)
Caplan	11	HSV-I 1例(2例)		+	3例中3例+	3~21
Oates	17			+		5~21
Riehle	1			-		10
Jacome	1			+	-	21
Nielsen	1			+		14
Handler	1	HSV-II	陰性	+	+	5
Black	1			+	+	56
Hamika	3	HSV-II 3例	陰性	+	+	4~28
野原ら	1	HSV-II		-		28
Lepori	1			+	+	15
Cybulska	1			-		10
大下ら	4	VZV 4例				14
頬高ら	4	HSV-II 3例、VZV 1例	HSV-I 2例	+	4例中3例+	11~21

- 3) Oates JK, Greenhouse PR: Retention of urine in anogenital herpetic infection. Lancet I (8066):691-692,1978
- 4) Riehle RA Jr, Williams JJ: Transient neuropathic bladder following herpes simplex genitalis. J Urol 122:263-264,1979
- 5) Jacome DE, Yanez GF: Herpes genitalis and neurogenic bladder and bowel. J Urol 124:752,1980

- 6) Nielsen JB: Acute urinary retention and transient motor paralytic bladder associated with herpes simplex genitalis. Urol Int 37:57-60,1982
- 7) Handler CE, Perkin GD: Radiculomyopathy due to genital herpes. Lancet ii (8305):987-988,1982
- 8) Black D, et al: Sacral nerve dysfunction plus generalized polyneuropathy in herpes simplex genitalis. Ann Neurol 14:692,1983
- 9) Hamika DJ, et al: Esberg syndrome: a neurologic basis for
- 10) 野原道子他:急性膀胱ヘル

ペスに排尿障害を伴うEsberg症候群の1例 日本産婦東京会誌37:393-386,1988

11) Lopori P, et al: Esberg syndrome: radiculomyopathy and acute urinary retention in patients with genital herpes. Ital J Neurol Sci 13:373-375,1992

- 12) Cybulska BA, Barlow D: Acute urinary retention preceding skin manifestation of genital herpes by 8 days. Genitourin Med 70:362,1994
- 13) 大下博史他:ヘルペス感染症により排尿障害をおこした4例 泌尿紀要 43:618,1997

# 演題番号 B - 6

## 多発性根神経炎と脊髄障害の再発・寛解を繰り返したidiopathic CD4+ T-lymphocytopenia

東京女子医科大学神経内科<sup>1)</sup>、同血液内科<sup>2)</sup>、東京理科大学理学部<sup>3)</sup>

○丸山健二<sup>1)</sup>、橋本しをり<sup>1)</sup>、竹内 恵<sup>1)</sup>、太田宏平<sup>1) 3)</sup>、内山真一郎<sup>1)</sup>、岩田 誠<sup>1)</sup>  
岩部宏治<sup>2)</sup>、山田 修<sup>2)</sup>、溝口秀昭<sup>2)</sup>

### はじめに

HIV、HTLV等の感染症を認めない、持続的免疫低下状態を示す病態であるIdiopathic CD4+ T-lymphocytopenia (ICL) がみられ、多発性根神経炎と脊髄障害の再発・寛解を繰り返した症例を経験したので報告する。

### 症例

34歳、男性。19歳時にB型肝炎キャリアーを指摘された。■年8月、両手指先から両上肢全体にしびれ感・疼痛を自覚した。■年2月、便秘、排尿困難、両下肢の筋力低下と両下腿全面に皮疹が出現した。3月、つたい歩きになり他院でPSL 30 mg/日を投与され症状は改善した。4月に歩行障害が再発し、6月に当科へ入院（第1回）、約3ヶ月で自然寛解した。■年1月、全身に皮疹が出現し、3月、歩行障害が再燃し入院した（第2回）。一般身体所見は四肢・体幹に貨幣状湿疹（写真1）、脾腫（2横指）を認めた。神経所見は両下肢の筋力低下、四肢腱反射の低下、両側Babinski徵候陽性、両手指末梢のしびれ感、両下肢 L4 以下の全感覺低下、四肢の振動覚の低下、位置覚の障害、Romberg徵候陽性、排尿障害、便秘を認めた。末梢血で白血球数4,650/mm<sup>3</sup>、リンパ球 7.8 %、CD4+T細胞 52.2/mm<sup>3</sup>と低下を認めた。生化学検査ではLDH 627 IU/l、TTT 9.2 KU、ZTT 13.2 KUと上昇、ビタミンB12、葉酸値は正常範囲内であった。髄液検査は細胞数 1/mm<sup>3</sup>、蛋白 147 mg/dlと蛋白細胞解離を認めた。ツベルクリン反応（-）、γ-グロブリンは正常範囲内、HBs-Ag (+)、HBe-Ag (+)、HBc-Ag (+)、HCV-Ag (-)、HTLV-1、-2、HIV-1、-2はPCR法、WB法ともに陰性であった。単純ヘルペス、水痘・帯状ヘルペス、サイトメガロウイ

ルス、EBウイルス、HHV-6を含めウイルスの有意な抗体価の上昇を認めなかった。骨髄穿刺は好酸球の軽度上昇、骨髄細胞のHBs-Agによる免疫染色は陰性、骨髄生検は異常所見を認めなかった。腹部CTで中等度の脾腫を認めた。針筋電図は短母指外転筋に脱神経所見を認めた。末梢神経伝導検査では、正中神経、尺骨神経、総腓骨神経のCMAPで遠位潜時が延長、SNAPは正中神経、尺骨神経、腓腹神経の振幅、伝導速度が低下。F波は両上肢で潜時延長、両下肢で誘発不能。SEPは両側N13、P37の潜時延長、頭部、頸～腰MRI、ミエログラフィーは、明かな異常を認めなかつた。腓腹神経生検では一部に髓球、再髓鞘化がみられた（写真2）。有髓神経直径分布ヒストグラムでは、有髓線維密度は保たれ、小径化の傾向を認め、ときほぐし法では、節性脱髓、および再髓鞘化が4%，軸索変性が2%みられた。

本例の末梢血単核球を培養するとその生存率は、正常対照に比べ低下していた。本例の末梢血単核球やCD4+T細胞のAP02.7の発現は対照と比較しても多く、抗Fas IgM抗体を加えると更にAP02.7の比率は増加した（図）。

### 臨床経過

皮疹は、歩行障害に先行してみられ、再燃・寛解を認め、末梢神経伝導検査のCMAPの遠位潜時は、臨床症状に応じて推移した。いずれも約6ヶ月で自然寛解する特徴があった。しかしCD4 + T細胞は低値で髄液の蛋白細胞解離は持続していた。ステロイドの投与は、B型肝炎の劇症化の可能性があり、行わなかった。

## 考察

本例は、末梢血 CD4+T 細胞数低下 ( $300/\text{mm}^3$  未満) 、 HIV-1 , -2 、 HTLV-1 , -2 隆性、悪性リンパ腫等の合併及び、CD4+T 細胞の減少をきたす治療歴はなく ICL があり、更に脱髓性多発ニューロパチー、脊髄障害を併発していた。ICL と脱髓性多発ニューロパチーの合併例は、Ferre らが報告している。かれらの症例は、治療として血漿交換を行い症状の改善を認めており、一方本例では自然寛解したこと、脊髄障害を伴っている点が異なっていた。

また CD4+T 細胞の減少には Fas を介する apoptosis の関与が示唆された。

## 【参考文献】

- 1) Centers for Disease Control (CDC) :  
Unexplained CD4+ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection - United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 41 : 541-545, 1992
- 2) Ferrer X, Vital C, Larriviere M, et al.  
Idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopenia and subacute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 45 : 196-7, 1995
- 3) Roger PM, Bernard-Pomier G, Counillon E, et al. Overexpression of Fas/CD95 and Fas-induced apoptosis in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. Clin Infect Dis. 28 : 1012-6, 1999

写真 1



写真 2

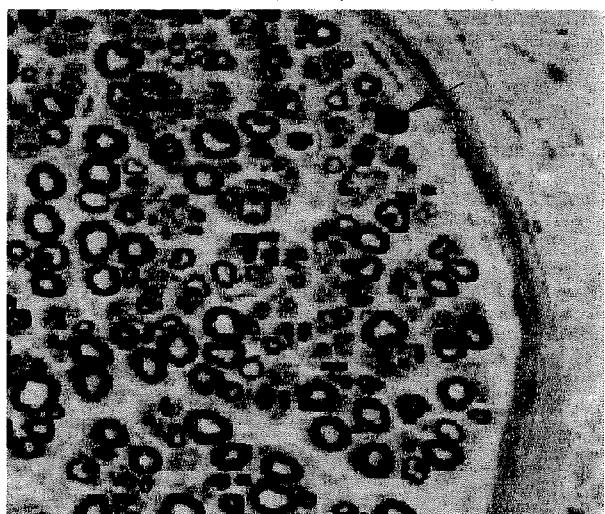
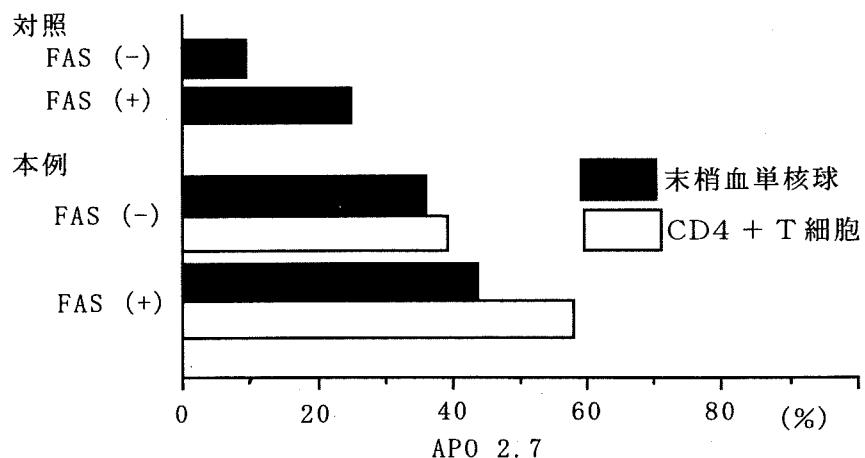


図 末梢血単核球の AP0 2.7 の発現



## 演題番号 B - 7

### 急性散在性脳脊髄炎における髄液中サイトカインの検討

山口大学小児科1、久留米大学第一内科2、山形大学小児科3、  
東京都立八王子小児病院小児内科4、秋田大学小児科5  
市山高志1、伊住浩史1、庄司紘史2、加藤光広3、  
小沢 浩4、沢石 由記夫5、古川 漸1

#### 【目的】

急性散在性脳脊髄炎（ADEM）の急性期における髄液中サイトカインを測定し、本症の免疫病態を検討した。

#### 【対象と方法】

対象は1997年4月から2002年4月までに山口大学附属病院小児科、久留米大学第一内科、山形大学医学部附属病院小児科、東京都立八王子小児病院、秋田大学医学部附属病院小児科に入院したADEM21例（男11例、女10例；2-26歳、平均8.8歳）。方法は急性期の髄液（平均6.8病日）を用いてinterleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-10、tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、soluble TNF receptor 1 (sTNFR1)、interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )をELISAキット（sTNFR1はBender MedSystems社、その他はR&D社）で測定した。

#### 【結果】

急性期の髄液中IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、sTNFR1は21例中それぞれ19例、16例、3例、11例で上昇していた（図1）。sTNFR1上昇群のミエリン塩基性蛋白（MBP）はsTNFR1正常群の値に比して

有意に高値だった（ $p=0.005$ ）（図2）。髄液中IL-1 $\beta$ とIFN- $\gamma$ の上昇はなかった。

#### 【考察】

TNF- $\alpha$ の半減期は30分で、短時間の産生の場合、その増加はとらえにくい。一方sTNFR1はTNF- $\alpha$ の真の生物学的活性を反映するとされる。髄液中sTNFR1上昇例が11例に比しTNF- $\alpha$ 上昇例が3例に過ぎず、これはTNF- $\alpha$ の産生が短時間であることを推測させる。またsTNFR1上昇群でMBPがより高値で、オリゴデンドロサイトの傷害にTNF- $\alpha$ が関与していることが示唆された。ADEMの急性期ではIL-6、TNF- $\alpha$ が関与する炎症が中枢神経系内で短時間生じ、それに呼応して抗炎症性サイトカインであるIL-10産生が示唆された。

#### 【文献】

Ichiyama T, Shoji H, Kato M, Sawaishi Y, Ozawa H, Matsubara T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in acute disseminated encephalomyelitis. Eur J Pediatr 2002; 161: 133-137.

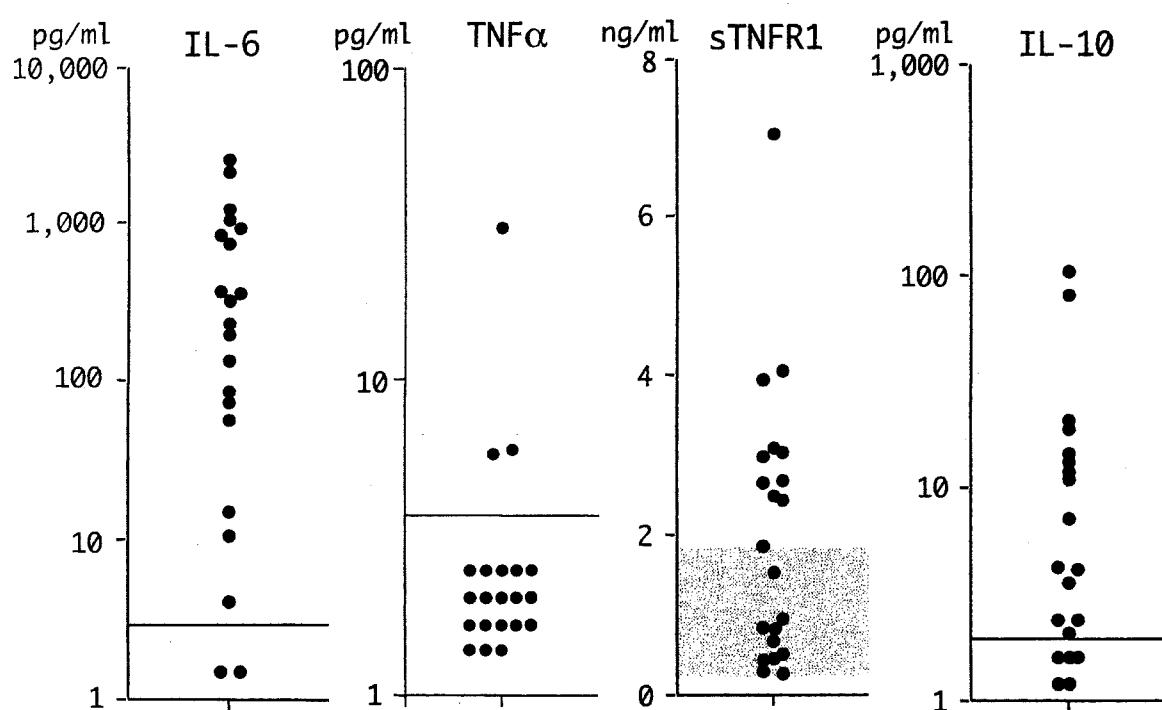


図 1. 髄液中IL-6、IL-10、TNF $\alpha$ 、sTNFR1

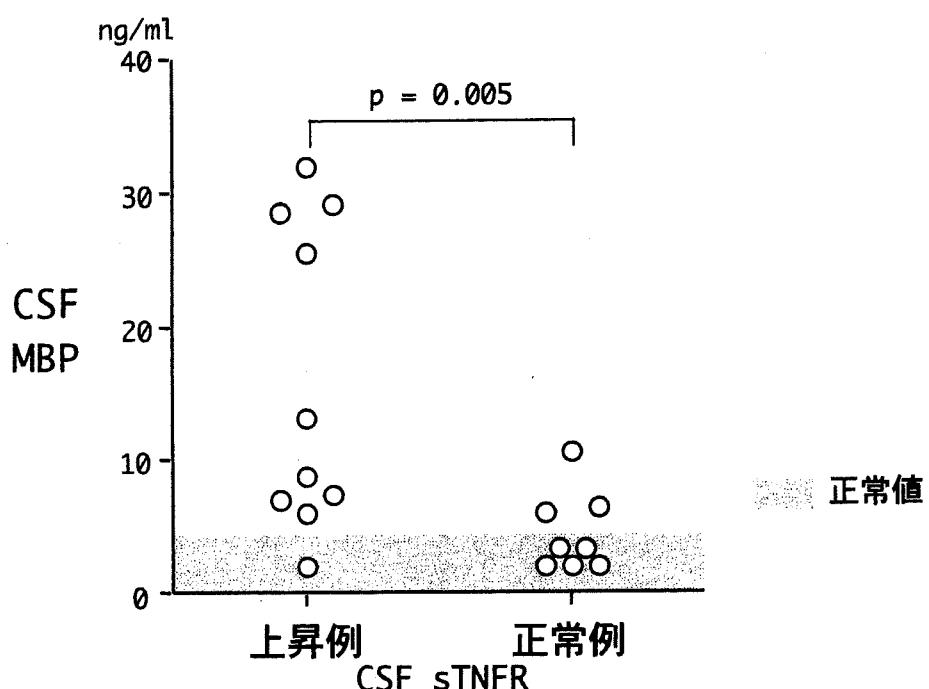


図 2. 髄液中sTNFR1とミエリン塩基性蛋白(MBP)

## 演題番号 B - 8

最近経験した急性散在性脳脊髄炎の検討

久留米大学医学部第一内科、山口大学医学部小児科\*

○廣川雅士、今泉登史宏、西村靖子、藤本浩、綾部光芳、庄司紘史

市山高志\*

[目的] 最近、基底核・脳幹に主座を有する急性散在性脳脊髄炎(ADEM)を3例経験した。必ずしも共通の成因とは考えられないが、1例は髄液PCRでEpstein-Barr virus(EBV)陽性であり、EBV関連のADEMと診断した。この例を中心に3例を報告する。

[症例] 42歳男性、現病歴：■■■年2月17日より、頭痛、感冒様症状が出現し、20日には39°Cに熱発し、近くの病院に23日入院した。25日午前、意識レベルの低下、左方共同偏視認め、髄液検査を施行。細胞数77/mm<sup>3</sup>(Lym92%)、蛋白424mg/dl、糖66mg/dlであったため脳脊髄炎の診断にて当院救命センター搬送となった。JCS10, 37.6°C, BP140/80 mmHg, 脈拍122/分, 右側半側空間無視、項部硬直(++)、Kernig徵候(++)、開口障害(+)、球麻痺(+)、左上肢ミオクローヌス、右上肢、両下肢不全麻痺、腱反射左右共亢進。3月4日より、上肢、体幹背部、下肢に皮疹(+)、単純ヘルペスウイルス抗体、PCRともに陰性であったが、EBV PCR(+). 血清ウイルス抗体では、EBV VCA IgG 640x, EBNA 20x、髄液でEBV VCA IgG 8倍、髄液のミエリン塩基性蛋白5.6 ng/mlなどを示した。ポール・バンネル32倍。頭部MRI T2像で白質、基底核、脳幹に散在性のhigh intensity areaを認めた、TI像でのGd(-)。呼吸状態の悪化のため挿管、3月15日気管切開を施行した。意識障害、誤嚥性肺炎は改善し、4月4日当科転科となる。転入院後、メチルプレドニゾロンのパルスを行い、神経症状の改善を認め、頭部MRIでは、散在性病変は縮小、脳波の改善、人工呼吸器を外し、リハビリ病院へ転院となった。

[診断・結論] ■■■年2月中旬頃より、感冒様症状が出現し、意識障害、脳幹症状、髄膜刺激症状を示し、髄液からのEBV PCR(+)、血清EBV VCA IgG高値、頭部MRIにて、白質、基底核、脳幹における散在性high intensity areasを認め、EBVによるADEMと考えられた。2～3のEBV関連ADEM例に連続していると思われる。他の2例(33歳男性、41歳男性)については、基底核病変を主体としていたが、ウイルス抗体などの陽性所見は得られていない。髄液サイトカインの動きを併せて報告する。

# 演題番号 B - 9

減感作療法中、インフルエンザワクチン接種を契機に発症した

## 多発性硬化症の1例

大塚静英、中嶋秀人、仁科拓也、藤村智恵子、上原秀明  
福田和浩、古玉大介、杉野正一、木村文治、花房俊昭

大阪医科大学第一内科

### 目的

インフルエンザなどウイルス感染を契機に多発性硬化症(MS)が再発・増悪することが知られている。一方、インフルエンザワクチン接種がMSの再発や増悪に影響を及ぼすことは、近年の報告により否定されている。今回我々はアレルギー性鼻炎に対する減感作療法中、インフルエンザワクチン接種を契機に発症したMSの一例を経験したので報告する。

### 症例

症例は43歳女性。主訴は左視力低下、左下肢のしびれ。既往歴に41歳時よりアレルギー性鼻炎があり、■年5月23日よりスギとハウスダストに対

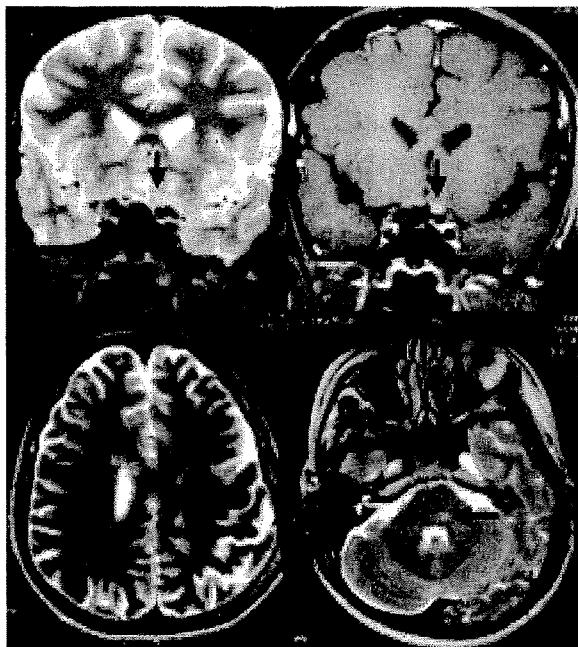


図1. 視神経・頭部MRI (左上:T2WI, 右上:Gd-DTPA,  
左下:T2WI, 右下:T2WI)



図2. 頸胸髄MRI:T2WI

する減感作療法を受けていた。■年10月24日インフルエンザ予防接種とアレルゲン皮下注、10月31日にもアレルゲン皮下注を受けた。11月10日左背部痛、13日左眼のかすみ感を自覚。14日左眼の視力低下が出現し、本学眼科で球後視神経炎と診断されステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g×3日間)が開始された。翌日に左下肢筋力低下としびれが出現し当科入院となった。神経学的所見では左側視神経障害、Th4レベル以下右側の表在覚低下と左側の深部覚低下、左側錐体路徵候を認めた。髄液検査では細胞数70/mm<sup>3</sup>、蛋白41mg/dl、IgG index 0.71、ミエリン塩基性蛋白1080pg/ml。

オリゴクローナルバンドは陰性であった。頭部 MRI では左視神経は T2 強調画像で高信号を呈しガドリニウム造影効果を伴い、傍側脳室深部白質と橋にブラークを認めた(図 1)。また頸胸髄 MRI T2 強調画像では C4 から C5, C7 から T8 に連続する高信号域を認めた(図 2)。インフルエンザワクチン接種後の ADEM, あるいは MS の初発を疑い、ステロイドパルス療法を 2 クール施行し神経症状と髄液所見の改善を認めた。しかし、■■■年 1 月 9 日にアレルゲン皮下注を受け、その 2 日後より再度左視力低下と背部痛が出現。MS と診断され、ステロイドパルス療法にて軽快した。再発後減感作療法は中止し、それ以降、臨床症状の増悪、新たな MRI 病変の出現など再発所見は認めなかった。

### 考察

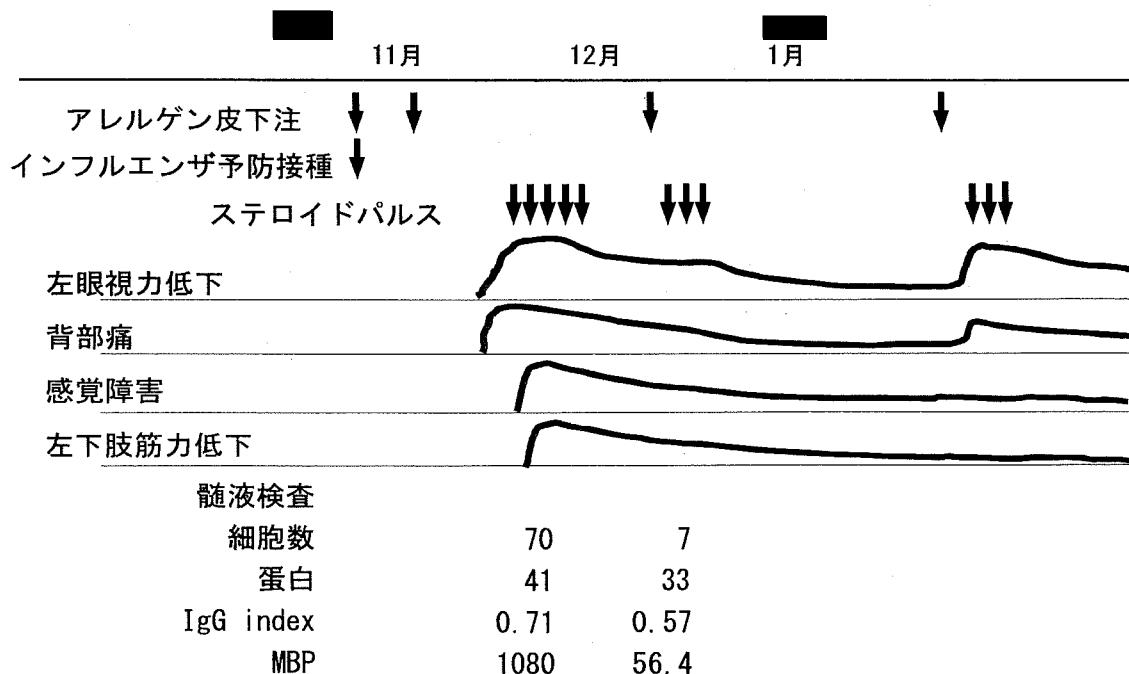
ヘルペス-T 細胞は IFN- $\gamma$  や IL-2 を産生し細胞性免疫に関与する Th1 細胞と、IL-4 や IL-10 を産生して液性免疫を司る Th2 細胞に分けられ、これらは互いに拮抗作用を有し、生体内では両者がバランスを保っている。MS は Th1 細胞がエフェクター細胞として作用する Th1 関連疾患である。一方、アレルギ

一疾患は Th2 関連疾患であり、IL-4 を産生する Th2 細胞が IgE を誘導することが解ってきた。減感作療法の機序の詳細はまだ不明だが、近年、IFN- $\gamma$  産生の誘導と IL-4 産生の抑制、すなわち Th2 から Th1 へのシフトであることが報告されている。本例においては、アレルギー性鼻炎を有し Th2 優位な免疫状態がであった個体が、減感作療法による Th2 から Th1 へのシフト、さらにインフルエンザワクチン接種により MS を惹起する特異的 T 細胞が誘導された可能性が考えられた。

### 文献

- Miller AE et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. Neurology 48: 312, 1997
- Moriabadi NF et al. Influenza vaccination in MS: absence of T-cell response against white matter proteins. Neurology 56: 938, 2001
- Durham SR et al. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 102: 157, 1998

### 臨 床 経 過



# 演題番号 B - 10

## 中枢性前庭障害を主徴とした脳幹脳炎の1例

久留米大学医学部第一内科、耳鼻咽喉科\*

戸田玲子、今泉登史宏、藤本浩、綾部光芳、庄司紘史、伊藤信輔\*

[目的] 中枢性前庭障害を主徴とした脳幹脳炎例を報告する。

[症例] 47歳女性。既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：■■■年5月12日頃より頭痛、ふらつき感を自覚。近くのクリニックを受診し、メニエル病を疑われ、低分子デキストラン、炭酸水素ナトリウムの投与を4日間施行するも改善なし。5月19日より左下肢の脱力感が出現。階段も下りにくくなつたため、脳神経外科を受診するも特に異常は指摘されず、近くのクリニックを再受診。メチルプレゾニゾロンの点滴処置にて頭痛、脱力感の改善を認めた。しかし、当初より自覚していためまい感、左方注視時の複視、動搖視が続いたので5月22日に当院神経内科を紹介受診する。外来にて髄液検査を施行し、細胞数増加(400/ $\mu$ l)を認め、精査加療目的で緊急入院となる。

入院時所見：血圧体温脈拍・呼吸数正常。心音・呼吸音正常。神経学的所見；意識清明、起立位で浮動性めまいを強く訴える。聴力正常。左側方視にて回旋性眼振を認める。視運動眼振検査左方に陽性、回転眼振検査中眼振が誘発される。他の脳神経に異常なし。項部硬直・Kernig徵候なし。past pointing陰性。閉脚立位にて左側への動搖あり、開脚にて減少。Romberg徵候陰性。つぎ足歩行不能、四肢の運動失調なし。感覺障害・膀胱直腸障害なし。

検査所見：赤沈 10mm/1hr, CRP 0.4mg/dl, 生化学・電解質正常範囲。

頭部CT・MRI異常なし。VEP, ABR異常なし。抗ガングリオシド抗体陰性。血清ウイルス抗体価；HSV CF 16x, VZV CF<4, CMV CF 16x, EBV VCA IgG 160。髄液所見；細胞数 400/ $\mu$ l, 蛋白 37mg/dl, 糖 65mg/dl (血糖値 96), MBP 0.5 以下, OCB 陽性。髄液PCRでは、HSV, VZV, CMV, EBV, HHV6すべて陰性。治療・経過：副腎皮質ステロイドパルス療法を2クール施行。以後プレドニゾロン30mg経口投与、複視、注視時眼振、左下肢脱力は徐々に改善し、7月7日退院。約2年間経過を観察しているが、左方注視時の垂直性眼振、体幹失調が持続するものの再発はみられない。

[考察・結論] 脳幹脳炎は、中脳レベルを首座にする Bickerstaff 脳幹脳炎、下部脳幹を首座にするヘルペス性脳幹脳炎などが知られているが、本例では眼球運動障害がなく抗ガングリオシド抗体陰性、髄液 HSV PCR 陰性より否定的である。本例では前庭耳科的検索にて末梢迷路性障害は否定され、経過は単相性であり、中枢前庭障害を主徴とした非定型脳幹脳炎と診断した。中枢前庭障害を主徴とした脳幹脳炎の報告はまれであり<sup>1)</sup>、症例の集積が重要であると考えた。

[文献]

- 1) Furmann JM, Brownstone PK, Baloh RW. Atypical brainstem encephalitis: Magnetic resonance imaging and oculographic features. Neurology 35: 438-440, 1985

## 演題番号 B - 11

### *Campylobacter jejuni*集団感染後に発症した Bickerstaff 型脳幹脳炎

千葉大学大学院医学研究院神経病態学（神経内科）

福武敏夫，鈴木浩二，金坂俊秀，小河原一恵，森 雅裕，桑原 聰，服部孝道

#### はじめに

*Campylobacter jejuni* (*Cj*) は下痢をきたしやすい弱毒菌で、近年、Guillain-Barre 症候群 (GBS) や Miller Fisher 症候群 (MFS) の先行感染として注目されている。今回我々は、食中毒によるその集団感染後に Bickerstaff 型脳幹脳炎 (BBE) を発症した症例を報告する。

#### 症例

患者は従前全く健康な 26 歳女性。数日来のふらつきと当日朝の 38.9°C の発熱で内科からの紹介で受診。体温 37°C で無力様。神経学的に眼振や運動失調を認めず、腱反射は保たれていた。診察後の問診と保健所からの情報で、2 週前にある飲食店で鶏のさしみを食べ、3 日後から数日間下痢を起こしていたこと、同店で同時期に *Cj* による集団感染 (35 名の若年成人のうち 24 名が下痢を発症し、うち 1 名が短期入院；便培養で *Cj* 確認) が発生していたことが判明した。GBS (軸索型) や MFS の超早期が疑われ、緊急電気生理検査が施行されたが、H 波の出現が不良な以外に異常所見は認められず、念のための脳 MRI にも異常なかった。外来で経過観察していたところ、翌日には軽度の構音障害と側方視時の眼振が出現したため、腰椎穿刺がなされたが、脳脊髄液には異常なかった。翌々日には傾眠傾向と運動失調性歩行、四肢脱力がみられるようになり、BBE の疑いで入院した。入院時、他に瞳孔散大、対光反射遅延、

上方視制限、眼球運動緩徐、腱反射保持がみられた。翌朝ガンマグロブリン大量静注療法 (IVIg) が開始されたが、次第に意識障害・眼筋麻痺・脱力が進行し、腱反射も低下、翌々日に気管内挿管がなされ、人工呼吸管理となった。その後、次第に意識は回復したが、連休のため第 11 病日に拔管 (同日の脳脊髄液で蛋白 58 mg/dl と上昇)、21 日目に独歩退院した。この時多少のふらつきと複視があったが、退院 1 ヶ月後には自覚的には全く問題なく、腱反射の減弱が残るのみとなった。初診時の血清で抗 *Cj* 抗体が陽性、IgG 抗 GQ1b が 2+、IgM 抗 GM1b が 2+ などが判明し、BBE を支持する結果であった。管轄の保健所には上述した以外に下痢の発症者の届け出はなかった。

#### 考察

BBE は前駆症状 (先行感染) の後、意識障害、眼筋麻痺、運動失調をきたし、単相性の経過をとり、適切な治療と管理により完全回復可能な病態である。本例は典型的な BBE と考えられる。*Cj* との関連が考えられる BBE の報告はまだ 1 例しかなく (Yuki et al., 2000)，集団感染後の報告はない。今回、保健所からの情報により、他覚的神経症状の現われないうちから GBS や MFS などの感染後神経疾患を疑うことができ、発症後早期に BBE の診断に達し、IVIg と呼吸管理により合併症や後遺症もなく完全回復を得たことは教訓的と思われる。第 1 例目でも IVIg が奏効しており、

推奨できる治療法と思われる。

#### 謝辞

抗体を測定いただきました獨協医科大学神経内科  
古賀道明、結城伸泰両先生に深謝いたします。

#### 文献

- 1) Yuki N, Odaka M, Hirata K: Bickerstaff's  
brainstem encephalitis subsequent to  
*Campylobacter jejuni* enteritis. J Neurol  
Neurosurg Psychiatry 68:680, 2000

# 演題番号 B - 12

## ムンプスウィルス感染による筋炎が疑われた一症例

福井医科大学第二内科、鹿児島大学第三内科\*

○中川広人、米田 誠、熊野貴則、筒井広美、林 浩嗣、山村 修、濱野忠則、  
藤山二郎、栗山 勝、樋口逸郎\*

### はじめに

成人の筋炎の原因は、ウイルスなどの感染を含め、同定されないことが多い。一方ムンプスウィルスは一時期封入体筋炎の原因ウイルスとして注目されたが、その真偽は不明である。今回我々は、ムンプスウィルスの関与が疑われた筋炎の症例を経験したので報告する。

### 症例

患者は特に既往のない 34 歳の男性。[REDACTED] 年 10 月 27 日の午後より 38 度を越える発熱と咽頭痛を自覚。同時に両大腿・下腿の筋肉痛も出現した。翌日には筋力低下も出現し、階段の昇降も出来なくなってきたため入院となった。一般内科学的に、睾丸の腫脹発赤以外には異常は認められなかつたが、神経学的には、上肢遠位筋、下肢近位筋優位の筋力低下を認め、Gower's 徴候も認められた。電気生理学的には、神経伝導検査では異常は認められなかつたが、針筋電図検査における運動単位電位で、低振幅、短潜時の筋原性変化に加え、一部の筋では多相波が認められた。生化学検査において、GOT 81 IU/l, GPT 41 IU/l, LDH 476 IU/l, CPK 2386 IU/l (MM 99%, MB 1%) と筋由来酵素の上昇及び血清・尿中のアミラーゼ値の上昇を認めた。アミラーゼの分画は唾液腺由来が

87.5% であった。血清学的には、抗核抗体、抗 Jo-1 抗体等の自己抗体は陰性であったが、抗ムンプスウィルス IgM 抗体が陽性であった。左上腕二頭筋より筋生検を行い、筋組織の間質ならびに血管腔周囲に炎症性細胞の浸潤が認められ、ウイルス性筋炎と矛盾しない所見であった。入院後より、疼痛に対して非ステロイド系消炎鎮痛剤の内服のみで経過を観察していたが、筋痛、筋力低下は徐々に軽快し、1 週間後には CPK 等の筋由来の酵素ならびにアミラーゼ値も正常化したために退院となった。発症 2 週間後の抗ムンプスウィルス IgM 抗体は陰性化し、同ウイルスに対する IgG 抗体値が上昇していた。以上の検査ならびに臨床経過より、ムンプスウィルス感染に伴う筋炎と診断した。

### 考察・結論

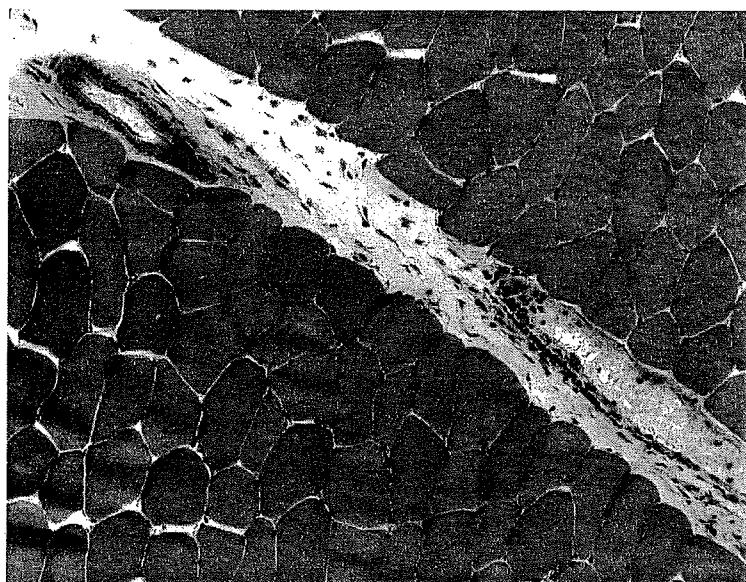
インフルエンザウイルスやコクサッキーウィルス等の種々のウイルスにより筋炎が引き起こされることはよく知られているが、原因ウイルスの同定される症例は少ない。本症例で疑われたムンプスウィルスに関しては、封入体筋炎の原因ウイルスとする報告もなされている。本症例では筋生検組織内に封入体は見られず封入体筋炎は否定的で、一過性の筋組織へのムンプスウィルス

の直接感染もしくは傍感染性の機序が考えられた。成人の筋炎の原因としてムンプスウィルス感染も考慮すべきだと考えられた。

#### 文献

- 1) Fox SA, Ward BK, Robbins PD, Mastaglia FL, Swanson NR: Inclusion body myositis: investigation of the mumps virus hypothesis by polymerase chain reaction. Muscle Nerve 19(1): 23-28, 1996.
- 2) Leff RL, Love LA, Miller FW, Greenberg SJ, Klein EA, Dalakas MC, Plotz PH: Viruses in idiopathic inflammatory myopathies: absence of candidate viral genomes in muscle. Lancet 339(8803): 1192-1195, 1992.
- 3) Linberg C, Borg k, Edstrom L, Hedstrom A, Oldfors A: Inclusion body myositis and Welander distal myopathy: a clinical, neurophysiological and morphological comparison. J Neurol Sci 103(1): 76-81, 1991.
- 4) Nishino H, Engel AG, Rima BK: Inclusion body myositis : the mumps virus hypothesis. Ann Neurol 25(3): 260-264, 1989.
- 5) Chou SM: Inclusion body myositis: a chronic persistent mumps myositis?. Hum Pathol 17(8): 765-777, 1986.

図 筋病理所見 (HE 染色)



# 会の現況

(2003年 3月1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 富樫 武弘	岩田 誠 古川 漸	塩澤 全司 森島 恒雄	庄司 紘史	高須 俊明
監事	松永 宗雄				
世話人	相原 正男 犬塚 貴 大原 義朗 葛原 茂樹 吉良 潤一 栗原 照幸 小鹿 幸生 作田 学 篠原 幸人 錫村 明生 高橋 光雄 田代 邦雄 東儀 英夫 中野 今治 二瓶 健次 平田 幸一 星加 明徳 水澤 英洋 柳原 武彦 山本 梢司 若山 吉弘	渥美 哲至 井上 聖啓 納 光弘 金澤 一郎 國本 雅也 栗山 勝 小島 重幸 佐多 徹太郎 島津 邦男 砂田 芳秀 高橋 洋一 辻 省次 中島 健二 中村 重信 布井 博幸 広瀬 源二郎 細矢 光亮 水谷 智彦 山口 英世 山本 紘子 湯浅 龍彦	五十嵐 章 上野 聰 赫 彰郎 亀井 聰 熊本 俊秀 黒岩 義之 小林 慎雄 佐藤 猛 清水 輝夫 祖父江 元 高柳 哲也 辻 貞俊 中島 健二 成田 光生 服部 孝道 福内 靖男 本藤 良 水野 美邦 山田 達夫 湯浅 龍彦	池田 修一 内野 誠 梶 龍児 川井 尚臣 倉田 毅 黒田 康夫 斎田 孝彦 佐橋 功 庄司 進一 高島 郁夫 武内 可尚 寺尾 寿夫 中嶋 秀人 西澤 正豊 原 寿郎 福田 安雄 松本 博之 森松 光紀 山田 正仁 吉川 哲史	磯村 思无 大澤 仲昭 片山 宗一 岸田 修二 倉根 一郎 古和 久幸 斎藤 由美子 塩見 正司 杉田 幸二郎 高嶋 幸男 竹内 博明 寺尾 章 中瀬 浩史 西丸 雄也 平井 俊策 法化団 陽一 水口 雅 柳澤 信夫 山根 清美 陸 重雄

(101名 アイウエオ順)

一般会員 251名

広告掲載・協賛企業(五十音順)

アストラゼネカ  
キッセイ薬品工業  
協和発酵工業  
グラクソ・スミスクライン  
塩野義製薬  
住友製薬  
第一製薬  
田辺製薬  
日本イーライリリー  
日本製薬  
日本ベーリンガーインゲルハイム  
バイエル薬品  
ファイザー製薬  
ファルマシア  
藤沢薬品工業  
持田製薬

研究会事務局：久留米大学医学部第一内科 庄司 紘史

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

TEL 0942-31-7560 FAX 0942-31-7703

第8回世話人：山口大学医学部小児科学教室 古川 漢

会期：2003年10月10日・11日

場所：宇部全日空ホテル

