

NEURO·INFECTION

1卷、1号、1996.

日本神経感染症研究会
機 関 誌

日本神経感染症研究会誕生の経緯および 第1回研究集会、Neuro-infection発刊について

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

翌1995年2月18日、プレ研究会を日本大学医学部（東京）で開催すると共に、発起人（世話人）会を開催し、40余名の出席者の賛同を得て日本感染症研究会が発足し、会則が承認され、上記5名を幹事、松永宗雄を監事とし、第1回研究集会世話人を高須俊明とすることを決めた。

このような経緯で第1回研究集会が1996年2月17日に日本大学会館（東京）で行なわれた。本誌はその発表記録であるが、これを第1巻・第1号として本会機関誌を引き続き発行していくことが、世話人会および総会で承認されており、その通称をNeuro-infectionとすることが幹事会で決まった。

以上、御報告すると共に、本会および本誌の発展に対する会員御一同の御協力を望むものである。

1996年11月

第1回研究集会世話人・幹事 高須俊明
幹事 糸山泰人
森島恒雄
塩澤全司
庄司紘史

日本神経感染症
研究会第1回研究集会
記録集

目 次

A : 特別講演

[I] - 1 : インフルエンザウイルスによる脳炎

根路銘国昭／国立予防衛生研究所 ウィルス第1部

P. 1~11

[I] - 2 :

[指定発言] インフルエンザ流行期にみられた脳炎・脳症の多発

松薗嘉裕, 宍倉迪弥, 富樫武弘, 綿谷靖彦, 山中樹, 岡洋瑚

／札幌市小児科医会

P. 12~13

[II] : AIDS脳症の感染病理

佐多徹太郎／国立予防衛生研究所 エイズ研究センター感染病理部

P. 14~18

シンポジウム : 急性脳炎－その疫学と診断－

S - 1 : [指定発言] PCR法を用いたマイコプラズマ中枢神経合併

症例の解析

P. 19~20

成田光生, 松薗嘉裕, 富樫武弘／札幌鉄道病院

／北海道大学・小児科 他

S - 2 : EIAによる単純ヘルペスウイルス脳炎の血清学的診断

P. 21~24

斎藤由美子, 永井広子, 植田昌宏

／エスアールエル・ウィルス細菌部

S - 3 : ヘルペスと神経疾患－運動ニューロン疾患とVZV脳血管障害

におけるヘルペスウイルス抗体について－

P. 25~28

関沢剛, 糸山泰人, 柳壺夫, 伴文彦, 芦原義久

／東北大学・神経内科 他

S - 4 : 単純ヘルペス脳炎のウイルス学的解析 P. 29~32
森島恒雄, 伊藤嘉規, 森田誠, 安藤嘉浩, 木村宏
／名古屋大学・小児科 他

S - 5 : [指定発言] 単純ヘルペス脊髄炎の臨床像と診断 P. 33~34
中嶋秀人, 古玉大介, 篠田恵一, 大澤伸昭
／大阪医科大学・第1内科

S - 6 : わが国における脳炎の病因別入院患者全数 P. 35~38
亀井聰, 高須俊明／日本大学・神経内科

S - 7 : [指定発言] 単純ヘルペスウイルス脳炎 P. 39~40
－九州地区での疫学と臨床診断の問題点－
加地正英, 庄司紘史, 本藤良／久留米大学・第1内科 他

一般演題 (A : A会場 B : B会場)

アルボウイルス

A - 1 : 日本脳炎のMRI所見 P. 41~42
金靖子, 楠原智彦, 加地正英, 績部光芳, 日野英忠,
庄司紘史, 松石豊次郎／久留米大学・第一内科／神経内科 他

A - 2 : 日本脳炎ウイルス特異的ヒト及びマウスT細胞の解析 P. 43~44
倉根一郎, 小西英二／近畿大学・細菌学教室 他

A - 3 : Murray Valley脳炎ウイルス抗体価の上昇を伴い多巣性の中枢
神経病変を呈した1例 P. 45~46
山下拓史, 桑井寿雄, 郡山達男, 五十嵐章, 中村重信
／広島大学・第3内科 他

風疹、麻疹

A-4 : 30歳代発症の進行性風疹脳炎が疑われた1例

P. 47~48

川田純也、白川知泰、小笠原智子、吉岡亮、酒井宏一郎、

廣瀬源二郎／金沢医科大学・神経内科

A-5 : IgG抗体Avidity測定による麻疹ウイルス感染症の解析

P. 49~50

成田光正、松園嘉裕、富樫武弘／札幌鉄道病院／北海道大学

・小児科 他

A-6 : 隱液から麻疹ウイルス遺伝子が検出された難治性てんかん

患者の臨床像と遺伝子解析

P. 51~52

河島尚志、森孝之、宮島祐、武隈孝治、星加明徳

／東京医科大学・小児科 他

インフルエンザウイルス

A-7 : インフルエンザウイルスA型B型混合感染による重篤な壊死

性筋炎

P. 53~54

田村英二、国分裕司、新保暁、水谷智彦、高須俊明

／日本大学・神経内科

A-8 : 隱液中にウイルスゲノムの存在を証明したインフルエンザ

脳脊髄膜炎の1例

P. 55~56

松原和樹、内山浩志、堀田秀樹、岡部信彦、赤塚順一、前川喜平、

根路銘令子、根路銘国明／東京慈恵会医科大学・小児科 他

パルボ、水痘帯疹ヘルペスウイルス

A-9 : ヒトパルボウイルスB-19感染に伴った脳症の3例

P. 57~58

要藤裕孝、長谷山圭司、沼崎啓、堤裕幸、中田修二、若井周治、

館延忠、加藤静恵、工藤亮、千葉峻三／札幌医科大学・小児科

A - 10 :

当科で最近経験した帯状疱疹脊髄炎 3 例の臨床的検討

P. 59~60

有馬寿之, 池野幸一, 村上洋一郎, 藤木通弘, 徳永誠,
平野照之、原暁生, 米原敏郎, 中村鉄治, 安東由喜雄,
宇山英一郎, 箕田修治, 内野誠／熊本大学・神経内科

単純ヘルペスウイルス

A - 11 : 2型サイトカイン IL - 4 による単純ヘルペス 1型脳炎の憎悪

P. 61~62

池本香, 柿沼進, 鈴木富士夫, 森松光紀／山口大学・神経内科 他

A - 12 : MRI 上広範な白質病変を示した単純ヘルペス脳炎の 1 例

P. 63~64

駒田茂昭, 葛原茂樹／三重大学・神経内科

A - 13 : 単純ヘルペス (1型) 脳炎に脊髄神経炎を伴った 2 症例

P. 65~66

野村恭一, 富岳亮, 三井隆男, 大貫学, 達肇一, 金子厚,
細川 武, 大野良三, 濱口勝彦／埼玉医科大学・神経内科

A - 14 : ヘルペスウイルス感染により尿閉を呈した 2 症例

P. 67~68

市川博雄, 長谷川幸祐, 福井俊哉, 河村満, 杉田幸二郎
／昭和大学・神経内科

A - 15 : 水頭症をきたした再発性単純ヘルペス脊髄炎

P. 69~70

坪井義夫, 小島重幸, 山中泉, 大隅悦子／松戸市立病院
・神経内科

真菌

B - 1 : Claude症候群で入院中に発見された、オリゴクローナル IgG

P. 71~72

バンドを伴う無症候性クリプトコッカス髄膜炎
河西竜太, 高橋悟, 小野真一, 水谷智彦, 高須俊明
／日本大学・神経内科

B - 2 : 隹膜炎を伴わないクリプトコッカス脳炎の1例 P. 73~74

鈴木裕, 高橋宏, 大久保具明, 徳重玲子, 亀井聰, 高須俊明

／日本大学・神経内科

B - 3 : アルペルギルス脳膿瘍の進展と治療効果を頭部MRIで経過

観察できた一症例

P. 75~76

八木祐吏, 長谷川隆典, 田中尚, 岩本直美, 西本和弘, 中村雄作,

高橋光雄, 中尾雄三／近畿大学・神経内科 他

細菌

B - 4 : 経過中脳梗塞を併発した、肺炎球菌性隹膜炎の1例 P. 77~78

向井公浩, 山田治来, 大野学, 柴田明徳, 船川格, 原賢治,

安田雄, 寺尾章／川崎医科大学・神経内科

B - 5 : 顕著な脳障害を伴なったListeria monocytogenesによる隹

膜炎－治療上の問題点－

P. 79~80

田村正人, 久保光正, 高須俊明／長岡西病院・神経内科 他

B - 6 : 小児の細菌性隹膜炎に対するデキサメザゾン投与と脳萎縮

との関連

P. 81~82

白井高司, 下山田洋三, 小林昌和, 小池通夫, 宮代英吉, 出沢亨

／和歌山県立医科大学・小児科 他

B - 7 : 脳神経障害を呈する抗生素質有効例の臨床的検討 P. 83~84

植田勇治, 大越教夫, 玉岡晃, 林明人, 水澤英洋, 庄司進一

／筑波大学・神経内科

B - 8 : pyomyositisの1症例

村上宜也, 奥田弘美, 松本尚久, 安東美波留, 奥田亮宏,

P. 85~86

島岡宏行, 石田仁志, 上松耕太, 村田顕也, 中室卓也, 錫村明生,

高柳哲也／平井病院・神経内科 他

B - 9 ; Ofloxacinが有効であった活動性の癰の1例

望月葉子, 大石実, 西山千秋, 飯田利博, 高須俊明

P. 87~88

／日大練馬光が丘病院・神経内科 他

リケッチア, ウイルス [合併症, HHV-6]

B - 10 : 全身性紅斑としびれにて発症し、下肢筋力の低下を認めた

ツツガムシ病の1例

P. 89~90

下畠光輝, 丹野芳範, 松原奈絵, 相馬芳明, 辻省次, 益子正義,

斎藤弘行, 柴田昭／新潟大学・脳研究所神経内科 他

B - 11 : HHV-6による急性脳症の1例

P. 91~92

倉地由季子, 畠山邦也, 能勢孝一郎, 矢沢健司, 久保田雅也,

岡 明, 榊原洋一, 柳澤正義／亀田総合病院・小児科 他

B - 12 : 小児AIDS脳症患者におけるHHV-6の中枢神経内分布

P. 93~94

斎藤義弘, 久保政勝, 前川善平, Leon G Epstein

／東京慈恵会医科大学・小児科 他

B - 13 : Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) 様の

徵候を呈しステロイドパルス療法が奏効したhuman herpes

virus-6感染症

P. 95~96

生坂政臣, 太田宏平, 本間温, 柴田興一, 竹内恵, 内山真一郎,

岩田誠／東京女子医大・脳神経センター神経内科

ウイルス〔合併症、不明〕；傍感染

B-14：保存的治療にて改善したウイルス性脳症に伴う硬膜下水腫の
1例

P. 97~98

新藤和雄、新田清明、長坂高村、塩澤全司
／山梨医科大学・第3内科

B-15：若年発症した急性散在性脳脊髄炎の1小児例

P. 99~100

西村淳、斎藤ひろ子、渕上達夫、泉裕之、大久保修、高橋滋、
原田研介／日本大学・小児科

B-16：病因不明急性脳炎とADEMの頻度

P. 101~102

塩田宏嗣、亀井聰、高須俊明／日本大学・神経内科

感染と免疫

B-17：細菌性および無菌性髄膜炎における髄液中soluble TNF receptor値の検討

P. 103~104

市山高志、林隆、古川漸／山口大学・小児科

B-18：小児髄膜炎における髄液好中球增多と、G-CSF、IL-8、MIP-1 α
の動態との関連性

P. 105~106

稻葉雄二、石黒精、佐藤敦子、深澤康徳、宇野久仁子、石北隆、
池田紀子、鈴木洋子、新保敏和／帝京大学医学部付属溝口病院・
小児科 他

B-19：小児髄膜炎の髄液中IL-10の動態と産生：他のサイトカイン
との比較検討

P. 107~108

石黒精、鈴木洋子、稻葉雄二、佐藤敦子、井上清文、石北隆、
池田紀子、新保敏和／帝京大学医学部付属溝口病院・小児科 他

特別講演

[I] インフルエンザウイルスによる脳炎

根路銘国昭

P. 1~11

【指定発言】インフルエンザ流行期に

みられた脳炎・脳症の多発

松薗嘉裕ほか

P. 12~13

[II] A I D S脳症の感染病理

佐多徹太郎

P. 14~18

特別講演[Ⅰ]－1： インフルエンザウイルスによる脳炎

根路銘国昭
国立予防衛生研究所 ウィルス第1部

はじめに

インフルエンザウイルス感染の過程で時に観察される神経症状は、時に子供において起こるものであり、脳炎といったものも、多分にインフルエンザと関係したものであろう。

1918年のスペインかぜの勃発に続き、くり返されるインフルエンザの流行の中で捉えた往時の関係者の残像である。これを確かめようと、一部の医師や研究者たちは、様々な年齢のマウスの中で、インフルエンザの感染に伴なうこの神経病原性の再現を試みてきた。

幸いなことに状況は新しい方へと動き、若いマウスは脳炎の病像を見せたあとごとく死亡し、逆に、加齢が進むに伴なって生存率が高まるという現象を確認し、ヒトでの発症パターンと重なることを明らかにした。こうして、インフルエンザと脳症、あるいは脳炎との関係は、当時においても重要な研究テーマとなり、幾つかの問題解決についての糸口を残してきた。

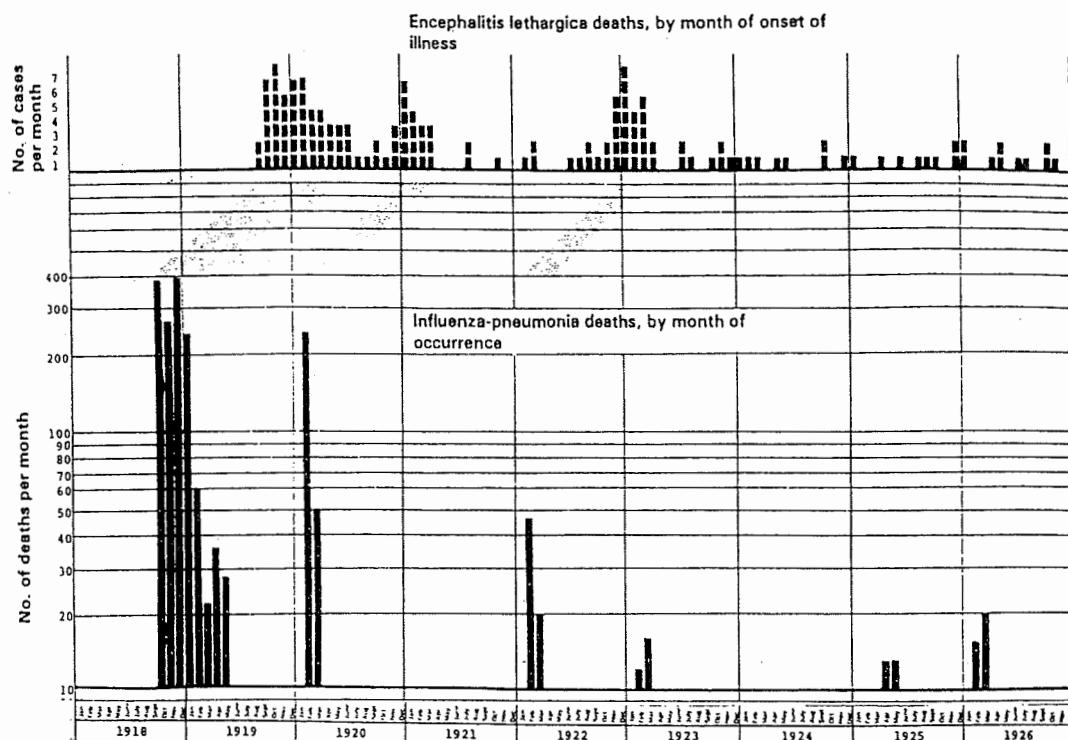
1つは、神経病原性ウイルスは、同時に全臓器感染型である。第2は、一つの流行期においても、典型的な呼吸器症状をみせるものと、ごく一部の少数派は明らかに神経系ウイルスに属するものがあるという見方であるが、この慧眼に満たされた判断は今日においても通用する。この延長線で、マウスの脳を100代近くにわたって植えつがれ、WSN、あるいはNWSという神経病原性ウイルスが作られることになる。NとはNeurotropicという意味、これは、あくまでも人工的な神経系ウイルスであるということを理解しておく必要があり、得られたデータの自然界での病像発生に結びつける場合には慎重な判断が必要になってくる。

さて、1918年のスペインかぜの発生は、脳炎からアルツハイマー病にまで及んでいる可能性が示唆されているが、これといった根拠が示されていないので、ここでは脳症と脳炎並びに肝炎にとどめてこれまでの知見を整理してみたい。

1. インフルエンザ流行時の脳症発生

真にインフルエンザ疾患に誘導されたものか否かは別として、1918年をもってはじまったスペインかぜ時代の死因調査について考えてみる必要がありそうである。第一段階の死亡記録は、年齢、性、

公表されている死因、そして時間帯によって構成されるものであるが、特に、シアトル、サモア諸島における被害を取りあげておかなくてはならない。



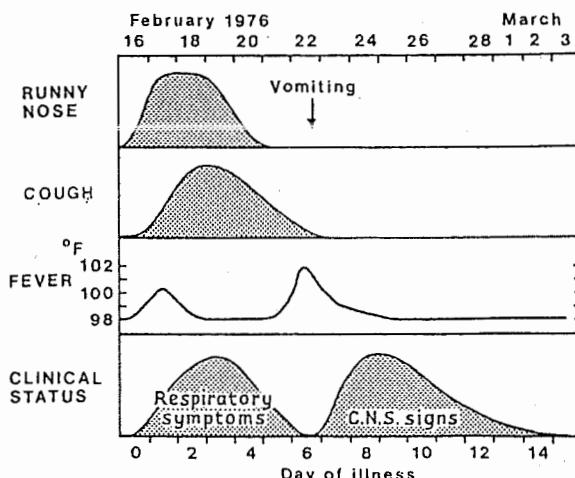
[図1] スペインかぜ流行時の脳炎性嗜眠症発生とインフルエンザ肺炎死の時期的関係(Travenholt, R. T & Foege, W. H., 1982による)

図1にTravenholt & Foegeが調査した脳炎発生の様子¹⁾を示したが、インフルエンザの発生時期と規模は、月別のインフルエンザ肺炎の死者数で分かる。このデータからも明らかなように、1918年から1926年までの脳炎発生は142というから、年平均で17人の被害者が出ていることになる。今度は、大規模なインフルエンザの流行に目を転じてみると、1918～19、1920そして1922年の冬期に集中しており、興味あることに、脳炎患者発生鋭利なピークにこれらとそっくり重なる。この辺が、インフルエンザが本来の呼吸器疾患から離れて、神経系も侵すとした判断基準になったのであろう。因みに、1920年のシアトルの人口は389,273人となっており、調査期間中に死亡した人たちの数は37,345人、つまり、人口のほぼ10%がインフルエンザ様疾患で致命的な被害を受けたという計算になる。こうしたスペインかぜの被害は地球を一つの流行圏としていたので、西サモ

ア諸島にも、1918年11月7日にもオークランドを出発した客船によって持ちこまれることになる。流行の嵐はあつという間に島中を包みこみ、38,178人の人口が30,636人に減ったと記録されており、1919年だけでも頭の病、おそらく脳炎によって27人が死亡していることが注目される。以上のことを考えると、スペインかぜ時代には、明らかにインフルエンザによる脳炎も発生していたのではないかと推測できる。もう一つの気になる点は、インフルエンザ疾患、あるいは脳炎に見舞われてから数年、あるいは数10年を経過したところでパーキンソン病の発生が目立って多くなつたという記載である。これを、モデル動物で再現できる道があれば、往時の公衆衛生関係者が抱いていた印象にサイエンスの香りを吹きつけることになろう。原因は、今日のブタの中に潜む、というところのブタ型インフルエンザウイルスなのだという。

1957年にはじまったアジアかぜ時代にも、インフルエンザ脳症についての多数の知見が報告されているが、その大部分が研究室での確認検査についての資料が欠けているので、信頼するには今一つ問題がある。ホンコンかぜ時代は1968年を起点にしているが、それからほぼ10年後の1976年に、ウイルス学的にも注目される論文が報告されている。

Partinら²⁾は、1976年の2月17日の火曜日にかぜで来院してきた4歳半の男児に遭遇する。咳に続いて熱もひどくなってきたので、抗ヒスタミン剤の一種である“Triaminic”の投与を受け、安心した母親は2月22日の日曜日に息子を教会に連れて行った。ところが、その日の晩嘔吐に続いて昏睡状態に陥り、翌日入院することになる。診断は急性胃腸炎と下されるが、肺にも炎症が広がり、さらに、クラス4の脳症も併発していた。容体が悪く、さらに小児病院に移されるが、そこで、ウイルス学的検査を受けることになる。発病から



[図2] ライ症候群患者の臨床経過

入院後の臨床像を図2に示したが、呼吸器疾患が治った後に神経系に異常が認められている。この症例はいろいろな意味で、貴重な情報を提供し、同時に、インフルエンザウイルスが神経系を侵したという点で注目しておく必要がある。

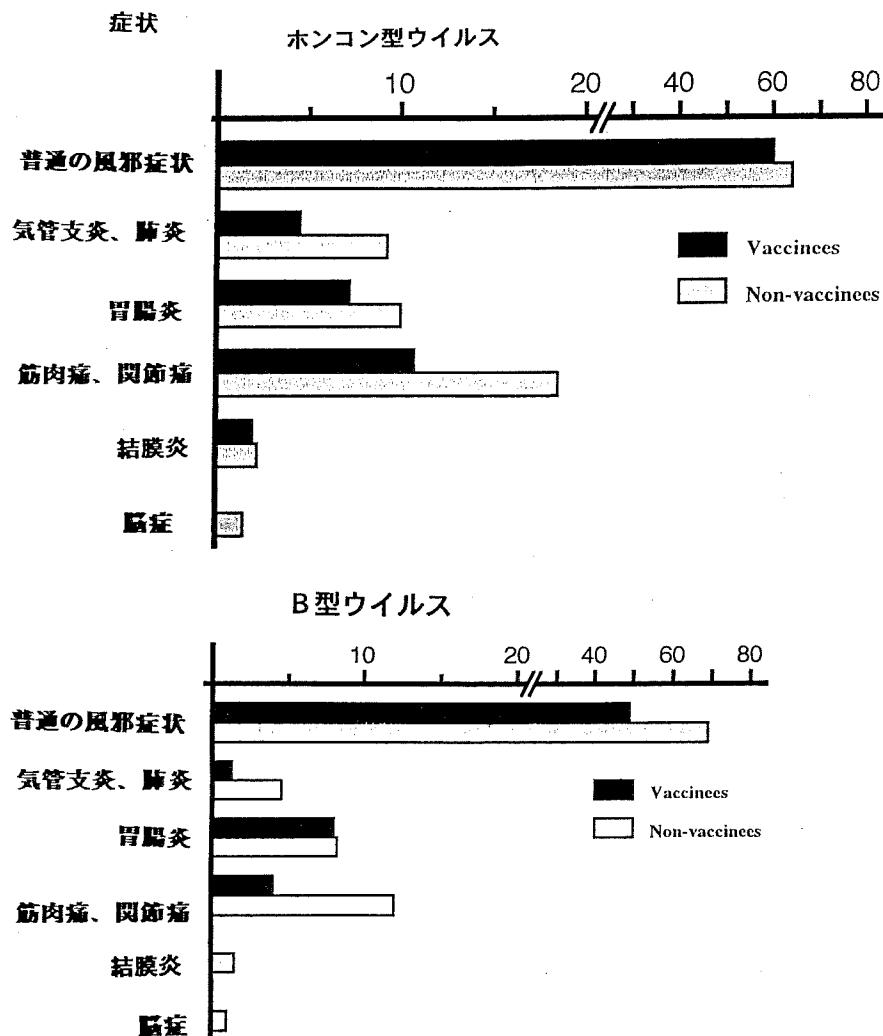
というのは、表1に整理したように、鼻咽頭に加え、肝臓、筋肉、そして脊髄液からもインフルエンザウイルスが分離されているのである。筋組織内、肝臓にも明らかに特徴的なインフルエンザウイルス粒子を電子顕微鏡が捉えていることを考えると、もはや、近くで取り扱っていたウイルスの迷入といったことは考えにくい。ここで一つ記憶にとどめてほしいのは、“神経向性のインフルエンザウイルスは同時に肝臓病原性も示す”ということである。

表1 ライ症候群患者の肝臓、髄液および筋肉からの
インフルエンザウイルスの分離

材料	陽性卵数／	電子顕微鏡	サル腎細胞
	接種卵数	による同定	での培養
咽頭拭い液	3／4	+	+
肝臓	2／4	+	-
筋肉	2／4	+	-
髄液	2／4	+	+
便	0／4	-	-
尿	0／4	-	-

(Portin, J.C. et al, 1976 による)

インフルエンザと脳症というテーマが急に脚光を浴びるようになったのは1980年代の後半で、特に、筆者らが、全国の集計で得られたデータの中に、このことがくっきりと浮かび上がってきた。1989年～90年のシーズンはことのほかインフルエンザが大流行し、図3は各県に依頼して集めた情報を分析したものである。結膜炎に加え、脳症も劣らず発生しているのが理解できよう。同時にこの分析結果は、ワクチンがインフルエンザの重症防止に役立っていることを示している。



[図3] 1989-1990年の大流行時に感染したワクチン接種者と非接種者の症状の比較

表2は、大阪市と川崎市で発生した例の一部を武内ら³⁾がまとめたものである。報告された7例はすべて10歳以下、特定されたウイルスはA／ホンコン型とB型、4例が致命的被害を受けている。ただ、これらの例のウイルス学的特定は呼吸器由来の検査材料であることを断っておく必要があり、神経系にまで検査の手が行き届いていないのは何とも残念である。

表2. 1989-90シーズンに発生したインフルエンザ脳症の多発例

患者No.	年齢	検体採取日	分離ウイルス	転帰	地域
1	1Y	Dec. 23	H3N2	死亡	川崎
2	1Y	Dec. 29	H3N2	死亡	大阪
3	1Y	Jan. 23	H3N2	死亡	大阪
4	7Y	Feb. 22	B		大阪
5	7Y	Feb. 28	B	死亡	大阪
6	2Y	Mar. 27	B		大阪
7	11Y	Mar. 31	B	死亡	大阪
8	1Y	Mar. 31	B		大阪

2. 脳症のウイルス学的検査

潜在化していた脳症への関心が、見かけ上の多発へという結果にいたっているのか、あるいは、最近のウイルスに変異が入って神経向性へと変化し、少数派の突然変異種が脳症多発に結びついているのかについての結論は未だ得られていない。多分、後者なのかもしれない。というのも、1994～95シーズンのインフルエンザはホンコン型とB型ウイルスによる混合流行で、大規模な被害人口は、小、中、高校生だけでも100万人近いものとなった。

しかも、脳症多発の傾向を示し、長崎大学の小児科だけでも14例の脳症、4名が死亡、2名が脳死状態というのもである。当研究室にも10件以上の検査依頼があり、表3に要約したように、髄液中のPCR法によるインフルエンザウイルスの遺伝子の特定は6例に陽性反応がでている（表3）。この試験に使用したDNAプライマーはウイルスRNA核酸と結合している核タンパク遺伝子に対応するものであるが、同定されたゲノムはすべてA型ウイルスに相当するものであった。この結果を判断の基準にすると、これらの児童で脳症を発生させたのはA型インフルエンザウイルスの感染が引き金ではなかったと想定される。さて、次に、千歳市の小児の髄液につき、ウイルス表面に配置する血球凝集素（Hemoagglutinin : HA）合成を指令する遺伝子の一部を模擬してDNAプライマーを作り、ソ連型か、ホンコン型か、果てはB型なのかについても調べた。その結果も、併せて表3に示したが、結論はその時期に流行していたホンコン型ウイルスの感染を裏づけた。

表3 1984-85シーズンに発生した脳症患者のウイルス学的検査

患者No.	年齢	材料	PCR	
			A-NP	H3-HA
1	8Y (M)	髄液	+	N.T.
		咽頭ぬぐい液	+	+
2	13Y(F)	髄液	+	-
		咽頭ぬぐい液	+	+
3	2Y11M (M)	髄液	+	+
4	1Y8M (M)	髄液	+	N.T.
5	6M (M)	髄液	+	N.T.
6	7M (M)	髄液	+	+

N.T. : 試験せず

この知見を背景に、再び千歳市の例を病理学的に調査する計画を立て、脊髄の一部、肝、肺および脾臓についてELISAによる抗原染色を実施した。その結果、おそらく陽性対照となり得るであろうとして採用した肺では、主として気管支上皮細胞が抗体によって強く染色されていながら、細胞そのものの損傷の程度は僅かにとどまっていることが明らかとなった。同時に、本研究で主目的にした脳材料では、脊髄に散在的に抗原が分布しているのが観察され、脳の一部にウイルスが侵襲している可能性が示された。脳における染色細胞は主にグリア細胞と細胞であり、脳以外では、肝臓と腎臓に陽性所見が認められた。肝臓では、肝細胞の一部が破壊され、細胞質内にウイルス抗原が検出された。また、腎臓では近位曲尿細管の細胞が強く染色されているのが特徴で、ウイルスは肺で一過性に増殖した後、他臓器に予想以上に侵襲を果たしている可能性が示された。そこで、1976年のホンコンかぜ流行時に発表された症例でインフルエンザに感染し、一度回復した後に神経症状を見せた4歳半の子供の肝臓、筋肉、そして髄液からウイルスが分離されていたことを考え合わせると、次の傾向が浮かび上がってくる。つまり、神経病原性のインフルエンザウイルスは、もしかすると、臓器の特異性を飛び越える“Panotropic”であるのかもしれないということになる。実験動物で、このことが再現できるのであろうか。

3. 神経病原性を支配する遺伝子

前に述べたように、実験動物をモデルにしたインフルエンザウイルスの神経病原性の研究は、WS株をマウスの脳に強制的に適応させた系で再現できるようになった。インフルエンザウイルスは8つの分節RNA遺伝子によって構成されているが、上記のNWS-マウスのモデルで、どの遺伝子が神経病原性に係わっているかについてまず調べた。

表4は、Sugiura&Uedaの実験成績⁴⁾をまとめたものであるが、神経病原性のWSN、(H1N)神経細胞で増殖できないHongkong (H3N2)型ウイルスを親にして、両ウイルスの交雑によってできた子孫の遺伝再集合体の遺伝子構成を示したものである。同時に、こうしたウイルスたちの脳内での増殖態度とマウスへの致死的影響も整理してみた。表の中のHはホンコンウイルス、WはWSN株の遺伝子由来を示したものである。

表4 人工神経病原性ウイルスの遺伝子支配

ウイルス	遺伝子分節								脳内のウイルス感染価 (log10)	致死率
	P3	P1	P2	HA	NP	NA	M	NS		
Parental										
WSN	W	W	W	W	W	W	W	W	5.17	5/5
HK	H	H	H	H	H	H	H	H	0	0/5
Reassortants										
R401	W	W	W	H	W	W	W	W	7.08	5/5
R493	H	H	H	H	H	W	W	W	7.17	3/3
R404	H	H	H	H	H	W	W	H	2.87	0/4
R72L	H	H	H	H	H	W	H	W	3.40	0/4
R96	H	H	H	H	H	W	H	H	0.65	0/4
R52	H	H	H	H	H	H	W	W	0	0/4

(Sugiura A. and Ueda M. 1980による)

子孫ウイルスの脳内での最大の増殖量は $\text{Log}_{10}^{7\sim 8}$ 、HA遺伝子以外の7本のRNAが親株のWSNに由來した時にのみこれが達成されている。ここで問題となってくるのは、真に神経病原性の発現に7本の遺伝子がすべて必要なのであろうか。確かに、HA遺伝子は関与していないらしいことにはっきりしてきた。

こうした疑問に答えるために、さらに、一つ一つの遺伝子を取り替えて、再度、増殖性と致死率を調べることとなった。そこで、R493の子孫ウイルスが注目される。増殖量は $10^{7\sim 17}$ と最大、マウスの致死率は100%，実のところ、このウイルスの5本のRNAはホンコン型に由来、残りのノイラミニダーゼ(Neuraminidase:NA), 膜(Membrane:M), そして非構造性(Nonstructural: NS) 遺伝子だけがWSNに由来しているのである。それに続く分析によっても、インフルエンザウイルスの神経病原性の支配は、後者の3つの遺伝子によって制御されている可能性が高まってきた。問題は、この重要な知見を普遍的な法則として理解してよいのであろうか。

4. 病原性支配遺伝子はウイルスの組合せによって変化する。

上記の疑問に答えるには、親ウイルスを変えて、再び増殖量と病原性について調べてみる必要がある。今度は天然のウイルス、もしかすると、病原性支配遺伝子も変わってくるかもしれない。その結果、神経病原性を示す親ウイルスの2つのポリメラーゼ(P3, P2), HA, NP, M, NS遺伝子を導入したウイルスは脳でも比較的増殖できることを表5は示している。この場合には、6つの遺伝子が係わっているのかもしれない。

表5 神経病原性支配遺伝子のウイルスによる違い

ウイルス	遺伝子分節								ウイルス感染性(log10)	
	P1	P3	P2	HA	NP	NA	M	NS	肺	脳
Parental viruses										
FPV	F	F	F	F	F	F	F	F	1	<1
T/England/1/63	T	T	T	T	T	T	T	T	5	5
Recombinant										
R1	T	T	F	T	F	T	T	T	6	3
R19	F	T	T	T	T	F	T	T	5	4
R11	T	T	F	T	F	T	T	T	6	3
Parental viruses										
FPV	F	F	F	F	F	F	F	F	1	<1
Hong Kong	H	H	H	H	H	H	H	H	4	<1
Recombinant										
90H01	F	H	F	F	F	F	F	F	3	6
3H01	H	F	F	F	F	F	F	F	<1	<1
81H0	H	H	F	F	H	H	F	H	<1	<1

今度は別の系で、この問題について考えてみることにしよう。2つの親ウイルス、FPVとHongkongはマウスの脳内では全く増殖できないが、このFPVの第2番目のP3遺伝子だけをHongkongと取り替えてしまうと、正に90H01再集合体は神経病原性ウイルスになっているではないか。無から有が生じる、何と、インフルエンザウイルスの神経病原性遺伝子は多彩に変化するものであるらしいのだ。

5. 神経病原性ウイルスは“Pantropic”である。

人工的につくられたものではなく、天然のウイルスの中にA/Turkey/England/63(TE)株があり、これは、マウスで強い神経病原性と肝炎を誘発し100%の致死率を示す。このTEウイルスを利用して、ヒトで起こっているであろう神経病原を再現してみようと思いついた。4～5週齢のマウスの鼻腔内に1000PFU感染量程度の同ウイルスを接種して、症状の発現、各臓器での増殖量、病理所見、並びに死亡率を調べて表6にまとめてみた。

表6 神経及び肝臓病原性インフルエンザウイルスの
マウス体内でのウイルス分布と病理学的同定

臓器	経日的なウイルス分布と病理所見					
	1	2	3	4	5	6
肺	ウイルス	+	+	+	+	+
	病理	-	+	+	+	+
血液	ウイルス	+	+	+	+	+
肝臓	ウイルス	-	+	+	+	+
	病理	-	+	+	+	+
脳	ウイルス	-	-	+	+	+
	病理	+	+	+	+	+
腎臓	ウイルス	-	+	+	+	+
	病理	±	+	+	+	+

表からも明らかなように、鼻腔内で増えたウイルスは肺に所を変え、ここで一過性に増殖したあと血液に入っている。いうところの、ウイルス血症が見事に再現されたのである。ウイルスは一度血液に入ってしまうと、予想もできなかった展開を示すことになり、2日に肝臓に入り激しい肝炎を起こすことが明らかとなった。病理所

見が示す肝およびクッパー細胞の破壊がこのことを見事に裏付ける。3日目になると、ウイルスは脳関門部を破壊し、大脳、小脳、そして脊髄にまで広がり、20%の脳乳剤にして1ml当たり 10^6 近くにまで増殖、さらに、肝臓には 10^8 近いウイルスが検出できる。ウイルスはさらに腎臓にまで広がり、脾臓、心筋、そして大腸においても増殖できることが分かった。WSNのように、人工的に作られたWSNを脳内接種で感染させた場合には脳室領域の細胞を中心に被害が広がっていく。ところが、天然の神経病原性ウイルスを自然のルートで感染させた場合には、むしろ、全身感染を象徴する“Pantropic”な感染を展開するのでなかろうか。感染後3～4日で突然死の経過をたどるのを見ていると、最近多発の傾向を示しているインフルエンザ脳症における突然死を思い出させる。

おわりに

インフルエンザ流行期に発生してきたインフルエンザ脳症の発生例、これをウイルス学的に立証できる可能性について述べた。しかし、病理学的に展開される論述にはある種の主観的な要素が介入しやすいという弱点も認めておく必要があろう。PCR法、あるいは酵素免疫試験法によってウイルス遺伝子あるいは抗原ができたといっても、これが、潜伏している他の感染性因子につながり、この第2要因が重篤、また致命的な脳症につながったということを否定できないことに不安は残る。ウイルス感染症における病原性、これに続いて引き起こされる病理像は、別のいい方をすれば、感染性因子の進化現象の結末である。この前提に立つと、病原性の問題も、時間の流れに対し、着実に進化していく動的なものであると考えるべきである。この概念に基づいて、新しいウイルス感染症を発掘していく時代にさしかかっていることを、インフルエンザ脳症に語りかけているのではないだろうか。

文献

1. Travenholt, R. T. and Foege, W. H. :Lancet Oct. 16, 860~864, 1982.
2. Partin, J. C. et al. :Lancet Sep. 18, 599~602, 1976.
3. 武内可尚他：川崎市医師会医学雑誌8, 1~7, 1991
4. Sugiura, A. and Ueda, M. :Virology 101, 440~449, 1980.

【特別講演】[1] - 2

【指定発言】

インフルエンザ流行期にみられた脳炎・脳症の多発

○松園嘉裕、穴倉廸弥、富樫武弘、綿谷靖彦、山中 樹、岡 洋瑚
(札幌市小児科医会)

【目的】

北海道では■■年10月から■■年4月まで間に、学童で17万人あまりのインフルエンザ(以下infl u.と略す)様疾患患者数が報告され、■■年1月下旬からの3週間に爆発的な流行のピークを認めた。また、厚生省infl u.流行予測調査病院の市立札幌病院でも、Aソ連型、A香港型、B型のinfl u. virusが分離され、1月下旬からの3週間に分離数のピークがあった。一方、同流行期に、脳炎、脳症、突然死が全道で散見された。我々は、これらの疾患とinfl u.との関連を知るため、infl u.入院症例について調査を行なったのでその結果を報告する。

【対象と方法】

対象は、■■年11月から■■年2月までの期間に、infl u.様疾患で北海道の小児科施設に入院した15歳以下の児とした。方法は全道の入院施設のある小児科91施設に、期間中の施設周辺のinfl u.流行状況、infl u.入院症例と合併症、死亡例の有無について調査表を送付、回答を依頼するアンケート方式によった。

【結果】

91施設中61施設、地域的にほぼ全道より回答を得た。infl u.で同61施設に入院した児は720例余で、うち脳炎・脳症は11例であった。また、原因を特定できない突然死が3例あった。脳炎・脳症の詳細を表1に示す。

表1 インフルエンザ流行期に発症した脳炎・脳症11例 (北海道、■■年11月～■■年2月)

症例	発症日	症状 (全例発熱・意識障害あり)	検査所見					発熱から解	転帰	
			年齢性	痙攣	咳嗽	嘔吐	下痢	その他		
1	3yF 11. 12	○ ○ ○		3390	1810	266	○	凝固系異常	2日	軽快
2	4yM 12. 28	○ ○		609	202	--	○		1日	死亡 (入院当日)
3	3yF 1. 3	○ ○		56	20	365		髓液細胞数增多	2日	後遺症あり (退行)
4	1yF 1. 26	○ ○	悪心	470	142	84	○	高NH ₃ 血症、頭部CT異常	2日	脳死→死亡 (2カ月後)
5	2yM 1. 31	○ ○		691	130	72		血小板減少、髓液細胞数增多	2日	死亡 (入院当日)
6	3yM 2. 3	○ ○		684	372	191	○	凝固系異常、頭部CT異常	1日	死亡 (入院当日)
7	10yM 2. 3	○ ○		62	67	160		髓液細胞数增多	7日	後遺症あり (退行)
8	1yM 2. 5	○ ○		310	228	92			3日	軽快
9	3yM 2. 8	○ ○ ○		23	22	108	○	髓液細胞数增多	6日	後遺症あり (痙攣発作)
10	1yM 2. 8	○ ○ ○	癲	34	14	172	○		2日	死亡
11	3yM 2. 20	○ ○ ○ ○	悪心	2343	721	230	○	凝固系異常、高NH ₃ 血症	1日	死亡 (入院当日)

7例が1月26日から2週間に集中し、北海道の流行ピークと一致する。1例を除き5歳未満で全例*influenza vaccine*接種歴なし。9例で発熱後3日以内に神経症状が出現している。9例にtransaminase高値、6例に高血糖を認めた。予後は6例死亡（入院当日4例）3例が神経学的後遺症を残した。症例4のみ基礎疾患を認めた。解熱剤投与はaspirin 1例、acetaminophene 1例、diclofenac Na 1例、未使用4例、不明4例で、臨床的にライ症候群が疑われた例はあるが確定例はない。5例は抗体価の有意な上昇、1例は剖検で*influenza virus*感染と診断した。症例5は髄液中に*influenza virus A型*のゲノムを、剖検で脊髄と腎に*influenza virus*抗原を認めている（広本靖明、武越靖郎ら、第43回日本ウイルス学会口演）。その他の5例については*influenza virus*感染の証明はなされていない。

【考察】

■/■年シーズン、北海道では*influenza*流行期に一致した脳炎・脳症の多発が見られた。全例*vaccine*接種歴がなく10例が5歳未満で6例が死亡した。しかし*influenza virus*感染の証明をできない例もあり、電撃的経過の場合でも最低限*virus*分離用咽頭ぬぐい液と髄液の採取が重要と考えられた。同様な脳炎・脳症の多発は最近でも前田ら¹⁾、辻ら²⁾が報告している。前田らの報告では*influenza*流行期に発症した脳症10例中8例から*influenza virus*を分離（気道）4例が死亡、辻らは11例を報告し死亡4例、脳死2例、神経学的後遺症2例であった。前田らの報告では半数が2歳以下、辻らの報告では11例中9例が5歳未満で、全例*influenza vaccine*接種歴なく、我々の調査結果と合わせ年少児における*influenza*対策の重要性が示唆された。発症後急速に進行し一般的治療に反応せず死亡してしまう例もあり、*vaccine*接種による予防が重要である。現行の皮下接種は*influenza*発症予防効果は十分ではないが、発症後の有熱期間、最高体温、二峰性発熱、中耳炎、筋炎等合併症を検討すると接種が有効とする報告があり、血中抗体が重症化を防いでいるためと考えられる。死亡症例の剖検結果から発症早期に*virus*が全身に播種される場合もあると考えられるが、十分量の血中抗体が存在していれば重篤化を防ぎうる可能性もある。効果的な*vaccine*の開発、投与法の再検討に加え、個人防衛と重症化阻止を目的に、ハイリスク児のみならず5歳未満の年少児を含めた健常児にワクチン接種を勧奨することが必要と考えられた。 調査に御協力頂いた諸先生に深謝いたします。

【文献】

1. 前田章子、加瀬哲男、峯川好一、1989~1991年大阪府下でのインフルエンザの流行－脳症の多発－. 臨床とウイルス 1992;20:13-18
2. 辻芳郎、松坂哲應、神村直久、出口雅経. 長崎県下におけるインフルエンザウイルス感染症流行中に経験された急性脳症の検討. 予防接種の効果と副反応の追跡調査及び予防接種の社会・経済効果に関する研究 研究班総会資料. 東京：厚生省予防接種副反応研究班予防接種リサーチセンター 1995:115-116

特別講演 [II]

AIDS 脳症の感染病理

佐多徹太郎(国立予防衛生研究所エイズ研究センター感染病理室・室長)

I. はじめに

エイズは HIV(human immunodeficiency virus; ヒト免疫不全ウイルス) 感染による免疫不全に伴う症候群であるので、エイズの病理は HIV 感染によるもの、日和見感染症、そして悪性腫瘍の 3 点からなっている(表 1)。したがって、AIDS 脳症も HIV 感染によるものや、様々な日和見感染、悪性腫瘍によるものの総称である。しかし、HIV 感染による中枢神経病変の存在が早くから知られ、ときにエイズ発症以前にも症状が出現することから、ウイルスが直接関与する病態と考えられている。エイズ脳症は、エイズ末期に多くみられ、剖検例では約 30% を占める。実際わが国剖検例の検討では、エイズ剖検例のうち 55% に臨床的脳症を認められるが、約 60% は日和見感染および悪性腫瘍が原因であり、結局全体の 32% が HIV 感染による脳症と考えられた。しかしながら、何等の原因を発見できずエイズ脳症と診断せざるを得ない症例も多く存在することも事実で、また抗 HIV 剤の投与により、患者の臨床症状が改善することも知られている。

表 1 エイズの病理

-
1. HIV 感染による病理
 - リンパ節病変
 - 中枢神経病変
 2. 日和見感染症の病理
 - 細菌、ウイルス、真菌、原虫、寄生虫感染
 3. 日和見悪性腫瘍
 - 悪性リンパ腫、カポジ肉腫、子宮頸癌
-

II. AIDS 脳症

a) 日和見感染症

多くの日和見感染症やいわゆる日和見腫瘍がエイズにおける中枢神経病変として起こる。原因としてはウイルス、原虫によるものが多く、ウイルス感染症の多くはヒトに潜伏感染するものが多い。サイトメガロウイルス感染は脳室上皮細胞から脳室壁周囲に多発し、髄液内にウイルス感染細胞

が認められる。感染細胞は特徴的な巨細胞封入体として同定される。また水痘帯状疱疹ウイルスも大きな壞死巣を形成することがある。JC ウィルス感染は進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)を起こし、白質に巣状の脱髓が相互に融合する。感染細胞は両染色の核が腫大して認められる。原虫感染としてはトキソプラスマが原因となる巣状壞死性病変が観察される。組織学的にもトキソプラスマは単に膿瘍としてみられるばかりでなく、脳実質内に散布される。これらの日和見感染症はその反応性の炎症性細胞浸潤がほとんどなく、しかも病原体の増殖が激しい病変を形成することが多い。

b) 悪性リンパ腫

エイズにおける悪性リンパ腫はリンパ節を侵すこともあるが、節外性に発生することが多い。その中でも脳原発の悪性リンパ腫が目立つ。組織学的には免疫芽球型や大細胞型が多く、その発生には Epstein-Barr ウィルスの関与の頻度が高い。実際、多くの脳悪性リンパ腫組織内には EBER-RNA が *in situ hybridization* 法で検出できる。

日和見感染症や悪性腫瘍による病変は比較的 focal な病変を起こすことが多く、CT や MRI 等の画像診断により診断されることが多い。

c) HIV 感染による脳症

わが国のエイズ剖検例での頻度はおよそ 30%と考えられるが、米国の CDC の多数例の検討では 7.3%と報告されている。前述したように、末梢血の CD4 数が 100 以下となった HIV 感染末期のエイズ期に多いが、HIV 感染後最初の症状として脳症が出現することもある。同様の CDC の報告では成人例で 2.8%、小児例で 5.3%である。臨床的には週ないし月の単位で、認識力の低下、運動障害のほか、仕事や日常生活に支障を来すようになる。日和見感染症や日和見腫瘍など、他の原因を除外することが、診断には必要となる。

i) 急性 HIV-1 頸膜脳炎

文献上の報告では、HIV 感染後、3-6 週後に急性单核球症症状が出現するとともに、頭痛や頸膜刺激症状、光線過敏症、全身痙攣のほか、精神症状の変化等が現れる。全身のウイルス血症から抗体が出現するまでの時期に起こると考えられている。髄液には蛋白增加、pleocytosis が出現するが、糖の増加はない。

ii) HIV-1 脳症

HIV には 1 型と 2 型が存在する。現在 pandemic となっているのは、HIV-1 であることから、HIV-1 脳症という。もちろん HIV-2 による脳症の報告も少数ある。従来エイズ痴呆、エイズ脳症、HIV 脳症のほか、さまざまな名称で呼ばれてきたが、HIV-1 associated cognitive motor complex な

いし、HIV-1 脳症と記載されるようになった。病理学的には脳症と脊髄症の二種の病変が認められている。

脳症の病理学的特徴は、肉眼的には脳溝や脳室の拡大、脳重の減少がみられ、脳委縮をきたす。組織学的には、血管周囲性の単核球浸潤、白質透明化、大脑白質および灰白質深部の小血管周囲性の単核及び多核のマクロファージ系細胞(多核巨細胞)の浸潤、グリア結節、反応性アストログリアの増生、および神経細胞の脱落が認められる。病変はびまん性である。多核巨細胞(MGC)の存在(図 1)が比較的特徴であり、この細胞の細胞膜や細胞質内にウイルスの増殖が電子顕微鏡によるウイルス粒子の検出、免疫組織化学ないし *in situ hybridization* 法で証明される。多核巨細胞の出現のほかに、脱髓病変を伴うものは白質脳症と呼ばれる。脊髄には対象性に後索・側索に脱髓が生じる空胞性脊髄症がみられる。一般に剖検時の神経病理所見と臨床的所見とが一致しないことが多い。これは検索対象となる剖検組織の固定状況や病理組織学的なウイルス検出方法の感度の問題もあると考えられる。たとえば、MGC の 20-40%しかウイルス抗原は陽性とならない。多くの報告では、HIV は血管内皮細胞、マクロファージ、ミクログリアに検出できるが、通常アストログリア、オリゴデンドログリアそして神経細胞には検出できない。最近、*in situ PCR* 等の検出感度の高い方法を用いると上述した細胞にも検出されるという報告がある。しかし、神経細胞に HIV 感染を証明した報告はない。脳の凍結組織から抽出した DNA を用いた検討では、0.1 コピーのプロウイルス DNA を検出できる Southern blot hybridization 法では全例陰性であったことから、ウイルスはこの量以下しか存在していない可能性が考えられる。また nested PCR 法でも他の臓器からはほぼ 90% 検出できるのに対し、脳組織からは 43% しかウイルス DNA を検出することができなかった。実際に病理組織学的に脳症が証明される症例ではウイルスが多いと考えられるが、臨床的に脳症が考えられても組織学的に証明されない症例ではウイルス量はかなり少ないと考えられる。

脳内の細胞には、CD4 分子は発現していない。実際、*in vitro* の実験においても、microglia や monocyte/macrophage 系細胞ではウイルスは感染し、ウイルス量も多い。しかし、胎児脳培養細胞での感染実験ではウイルスは増殖しがたい。ウイルスは他のレセプター分子を介して細胞に感染すると考えられており、その中には galactocerebroside、接着分子、macrophage mannose receptor などが報告されている。

III) SIV 実験感染サルにおける脳症

エイズの動物モデルとして、ヒトの病態にもっとも近いのはサル免疫不

全ウイルス(Simian immunodeficiency virus; SIV)感染サルの実験系である。ウイルス感染後、リンパ節腫脹、抗体の出現、CD4 細胞の減少、カリニ肺炎等の日和見感染症や悪性リンパ腫を併発し、著明な体重減少とともに死亡する。剖検所見はリンパ節や脾臓の著明な萎縮が観察される。脳症は現在まで3頭に観察できた(表2)。いずれも多核巨細胞を混える单球ないしマクロファージが髄膜下、脳室壁そして白質および灰白質に集合して多数認められた(図2)。これらの細胞はマクロファージのマーカーが陽性であり、RNA *in situ hybridization* 法でも細胞の核および細胞質内にウイルスが証明できる。ウイルス粒子は電顕で細胞質内の膜状構造物内および細胞外に認められる。このマクロファージの集簇巣はヒトの脳症と異なり、灰白質により多く分布する。また、これらのサルには肉芽腫様リンパ節炎・肺炎そして全身の臓器組織にウイルス感染マクロファージが増生していることが判明した。ウイルスがTリンパ球よりもこの細胞で増殖することによりその一部として脳症が起こるのではないかと考えられた。

表2 SIV実験感染サルにおける脳症

サル個体	年令/性別	接種 SIV 株	死亡までの期間	脳内 SIV 感染マ クロファージ	他臓器病変
Rh#7/12	4y/M	SIVmac32H	15w	灰白質びまん性	肺、リンパ節、 肝臓、脾臓、副 腎、腎臓、脾 臓、消化管
Cy#7/7	10y8m/M	SIVmac239	183w	髄膜下	肺、リンパ節、 肝臓
Cy9240	8y6m/M	SIVmac239/BT	20w	基底核、脳室壁	肺、リンパ節、 脾臓、副腎
Cy#6/7	12y/M	SIVmac239	197w	—	肺、リンパ節
Rh#2/12	3y/M	SIVmac32H	72w	—	肺、リンパ節
Rh 5/6	3-5y/M	SIVmac251	41-103w	—	—
Rh 4/5	2-4y/M	SIVmac239	52-148w	—	—
Rh 3/12	3-4y/M	SIVmac32H	69-91w	—	—

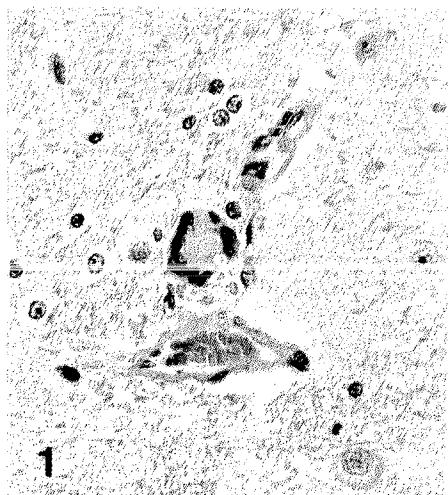
IV) 脳症の発症機序

多くのエイズ脳症剖検例の脳では、MGC の存在が重要な病理組織学的な所見である。脱髄を伴うこともあるが多くはなく、また HIV 感染は MGC に証明されるが、必ずしも多くはない。剖検例の神経細胞の脱落はおよそ 20-30%と報告されているが、神経細胞に HIV 感染は証明されていない。こういったことから、HIV 感染に伴うさまざまな cytokine、neurotoxin が HIV 脳症の原因ではないかと考えられている。実験データに

よれば astrocyte、monocyte/macrophage、Tcell などは HIV 感染によりさまざまな物質を産生する。これらが神経細胞の機能に影響を与え、かつ神経細胞の死を誘導すると考えられている。また HIV の gp120 の神経毒性が報告され、ウイルス蛋白自身が神経細胞に影響を与えるとも、あるいは HIV に対する抗体が神経系細胞に抗原交差性により影響を与えるとも考えられている。さらにさまざまな日和見感染症により病変が形成されると脳血管系の障害により、よりウイルスが脳実質内に侵入しやすくなるという報告もある。これらが複雑に絡み合って、神経症状が出現しているのではないかと考えられる。Atwood や Levy らはさまざまな事実をもとにして、脳症の発症機序について図式化している。これによると、ウイルスは感染マクロファージの侵入や cell-free の形で脳血管内皮細胞に感染し、血管支持細胞としての astrocyte にウイルスが感染し、その後種々のサイトカインや神経毒性物質の産生により、神経細胞の機能の変化や脱落を来すのではないかと紹介している。

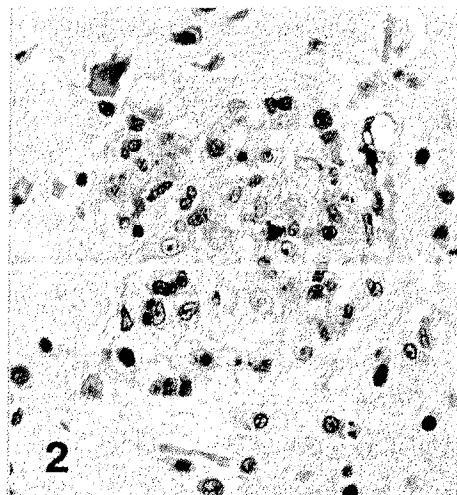
V) おわりに

エイズの出現以前の多くのウイルス感染症はウイルスが感染細胞内で増殖することにより、細胞の壊死をもたらし、組織病変を起こし、臨床症状の原因となると考えられてきた。HIV 感染症の場合、そのウイルス増殖は比較的少量であっても、組織障害の原因となる。とくに HIV 脳症ではこういった機構を考慮せずに、病理学的に HIV 脳症と診断しにくいものと考えられる。今後、ヒトエイズ剖検症例のより詳細な検索と実験感染サルの動物モデルでの解析により、その発症機構の解明が進むと期待したい。



1

図 1 エイズ脳症に特徴的な多核巨細胞。単球・マクロファージのマーカーが陽性でウイルスも検出できる。白質に多い。



2

図 2 サルエイズ脳症にみられた単球・マクロファージの結節状集簇巢で、灰白質に多くみられる。

シンポジウム

急性脳炎 —その疫学と診断—

1. 【指定発言】PCR法を用いたマイコプラズマ中枢神経合併症例の解析
成田光生ほか P.19~20
2. EIAによる単純ヘルペスウイルス脳炎の血清学的診断
斎藤由美子ほか P.21~24
3. ヘルペスと神経疾患—抗体を中心として—
関沢 剛ほか P.25~28
4. 単純ヘルペス脳炎のウイルス学的解析
森島恒雄ほか P.29~32
5. 【指定発言】単純ヘルペス脊髄炎の臨床像と診断
中嶋秀人ほか P.33~34
6. わが国における脳炎の病因別入院患者全数
亀井 聰ほか P.35~38
7. 【指定発言】単純ヘルペスウイルス脳炎
—九州地区での疫学と臨床診断の問題点—
加地正英ほか P.39~40

PCR法を用いたマイコプラズマ中枢神経系合併症例の解析

○成田 光生¹⁾、松薗 嘉裕²⁾、富樫 武弘³⁾。

- 1) 札幌鉄道病院 北大医学部 小児科, 2) 札幌 帰南病院 小児科,
3) 市立札幌病院 小児科。

【目的】 *Mycoplasma pneumoniae* (以下 マイコプラズマ) 感染症に伴う中枢神経系合併症について、PCR法を用いたマイコプラズマDNAの検索により、解析を試みること。

【対象及び方法】 対象は中枢神経系症状を呈し、PCR法によるマイコプラズマDNAの検索が当科に依頼された58例である。無菌性髄膜炎は髄膜刺激症状に脳脊髄液の細胞增多を伴った例、脳炎は臨床症状に加えてCT、MRI、脳波異常などを認めた例とした。このうち血清学的基準（ペア血清で4倍以上の変動、あるいは最高値でPA法、IHA法の場合320倍以上、CF法の場合256倍以上）により、35例がマイコプラズマ感染症と診断された。この基準に合致しなかった23例を対照群とした。これらに加え、他の合併症のマイコプラズマ感染症血清も検索した。肺炎はX線写真上明らかな肺紋理の増強あるいは浸潤影を認めたもの、肝機能障害はALT 100以上を有意と考えた。PCRはBernetらが発表したプライマーを用い、方法の詳細については既に報告した[1, 2]。統計学的検討にはカイ二乗検定を用いた。

【結果】 脳脊髄液を用いてのマイコプラズマDNAの検索結果は表1[3]に示したごとく、無菌性髄膜炎と比較して脳炎で陽性例が多く認められたが、統計学的に有意な差ではなかった。対照群においては全ての検体が陰性で、コンタミネーションによる偽陽性の可能性は、有るとしても、少ないものと考えられた。感染による全身症状発現の指標として、37.5°C以上の発熱を認めた日から中枢神経系症状発現までの期間とPCR結果の関係を同じく表1に示した。PCR陽性例は発熱から7日以内に中枢神経系症状が発現した脳炎例に集中していた。血清を用いたPCRの結果を表2[4]に示した。マイコプラズマ感染症42例中肺炎を伴っていたのは25例で、このうち発熱から早期に発症した脳炎の1例のみがPCR陽性であった。一方、肺炎を伴わなかつた17例中10例においてゲノムが検出された。ただし疾患群別に見ると、発熱から早期に発症した脳炎が肺炎を伴わなかつた症例の半数以上を構成しており、このうち7例がPCR陽性であったことから、この疾患構成の偏りがバイアスをかけている可能性は有る。

【考察】 脳炎に比較して無菌性髄膜炎においては血清、脳脊髄液とともにPCRの陽性率が低かったことに関しては、例数が少ないとによる偶然の結果、他の病原体による感染が除外されていない、マイコプラズマ自身の存在は必要としない機序が働いている、などの可能性が挙げられるがいずれも推測の段階である。発熱から7日以内に脳炎を発症した群と8日以降に発症した群の比較において、脳脊髄液中マイコプラズマDNAの陽性率、及び肺炎の合併率、という一見別個の現象で有意の差を認めたことから、これら2群の疾患は、その病態生理において異なる疾患群であることが推測された。すなわち第1に、前者においては、マイコプラズマが中

中枢神経系内に存在することが、その発症機序において直接何らかの役割を果たしている可能性が高く、後者においては、マイコプラズマ自体の存在は必ずしも必要としていること、第2に、前者では原則として肺炎を伴わず、同時に、この型の脳炎ではマイコプラズマ血症の存在がその重要な発症要因であること、が示唆された。肺炎の有無とマイコプラズマ血症の関連については推測の域を出ないが、マイコプラズマの生体への侵入部位は呼吸器上皮であり、また肺炎の病像は局所における免疫応答の結果であると考えられていることから、局所において肺炎のような強い生体反応を受けるような状況においてはマイコプラズマは血中に侵入しがたく、あるいは侵入したとしても早期に除去され、マイコプラズマ血症が起こりにくいくこと、が考えられる。以上をまとめると、マイコプラズマによる呼吸器感染が成立しても肺炎に至らない場合には、マイコプラズマは一定の頻度で血中に侵入し血行性に中枢神経系に到達、発熱から早い時期に脳炎を発症する事がある、一方、肺炎が惹起された場合には、マイコプラズマ自体は血中に存在しがたく、逆に、免疫系の応答が過剰であった場合、従来言わされているような神経アレルギー的な機序で、発熱から遅れた時期に脳炎を発症することがある、とする仮説が得られた。

【文献】

1. Narita M, et al. DNA diagnosis of central nervous system infection by *Mycoplasma pneumoniae*. Pediatrics 90;250-3, 1992.
2. Narita, M, et al. Analysis of mycoplasmal central nervous system involvement by polymerase chain reaction. Pediatr Infect Dis J 14;236-7, 1995.
3. 成田 光生, 他. 肺炎マイコプラズマ感染症における合併症の診断及び病態解明に関する臨床医学的検討 - 第2編 中枢神経系合併症例について - 日小児会誌 99;2078-84, 1995.
4. Narita M, et al. A survey of mycoplasmaemia using polymerase chain reaction. (under submission)

注) 下表中、発熱の無かった症例、血清あるいは脳脊髄液のみ得られた症例などが有るので、各項目の症例総数は必ずしも一致していない。

表1 発熱から中枢神経系症状発現までの期間と
PCR結果

症状発現まで の期間 ¹⁾ PCR結果	7日以内 ¹⁾		8日以上 ¹⁾		計
	陽性	陰性	陽性	陰性	
脳脊髄液					
無菌性髄膜炎	1	5	0	1	7
脳炎	[13]	4	1 ²⁾	8] p=0.007	26
計	[14]	9	1	9] p=0.02	33
血清					
無菌性髄膜炎	0	5	0	0	5
脳炎	7	3	2	6	18
計	7	8	2	6	23

1) 体温37.5°C以上を発熱とし、発熱の初発日を0日として起算。中枢神経系症状発症から、PCRを最初に行なったCSF(必ずしも発症時の検体とは限らず)を採取するまでの期間は、7日以内の群では平均6.1日、8日以上の群では平均5.1日で、差を認めず。

2) 8日目に発症

表2 Results of PCR using serum samples from patients with mycoplasmal infections.*

Patient group	Patient number	PCR results	
		Pos	Neg
Pneumonia alone	14	0	14
Pneumonia with liver dysfunction	3	0	3
Pneumonia with CNS involvement	8	1	7
Meningitis	4	0	4
Encephalitis with early onset ¹⁾	1	1	0
Encephalitis with late onset	3	0	3
Total	25	[1	24] ¹⁾
Liver dysfunction without pneumonia	1	1	0
CNS involvement without pneumonia	16	9	7
Meningitis	1	0	1
Encephalitis with early onset ¹⁾	10	7	3
Encephalitis with late onset	5	2	3
Total	17	[10	7] ¹⁾

*:abbreviations:PCR, polymerase chain reaction; Pos, positive; Neg, negative; CNS, central nervous system.

¹⁾for details, refer to our previous report [2].

²⁾the difference is statistically significant ($\chi^2=13.02$, $p<0.001$)

EIAによる単純ヘルペス脳炎の血清学的診断

○斎藤由美子、永井広子、植田昌宏
(エスアールエル ウイルス細菌部)

EIA(ELISA)は、その手技が簡便であること、データが客観的であること、高感度でグロブリン別抗体測定が可能であること等から、各種ウイルス抗体測定に用いられている。一方、中枢神経系ウイルス感染症において、その血清学的診断として、髄腔内に產生される局所抗体の証明が重要とされ、EIAはその感度および特異性から、しばしば用いられている。

EIAによる抗体測定にはいくつかの方法があるが、我々は、IgG抗体には抗原を固相に結合させる抗原固相化EIA(IgG-S-EIA)、IgM抗体には固相に抗IgM抗体、標識抗体に抗ウイルス抗体を用いるIgM捕捉EIA(IgM-C-EIA)を1984年より実施している。更に、髄液中の局所抗体の検出を目的とし、IgG捕捉EIA(IgG-C-EIA)を実施している。

1. EIAによる抗体表示

従来、ウイルス抗体量は、最終希釈倍数法による抗体価として表示されてきた。EIAは、残念ながら標準法はなく、各施設、あるいは使用キット等により結果の表示法が統一されていないのが現状である。

EIAの導入当初、検体を一点希釈し、実際の測定値(OD値)から標準値(ELISA value)を補正算出し、あらかじめ設定した判定基準に照らし結果の判定を行っていた。その後、IgG-S-EIAにおいては、検体が保有する抗体量を標準曲線を用い、OD値より最終希釈倍数に換算したEIA価で表示、更に、EIAが高感度であることを考慮し、1/100EIA価表示に変更した。

いづれも一点希釈であるが、その結果が抗体濃度の対数

とほぼ1次関係をもち、広範な定量性を示していた。一方、IgM-C-EIAにおいては、OD値表示より測定値をカットオフ値で割るカットオフインデックス(抗体指数)表示に変更してきた(表1)。

なお、以下のデータについて、検討時期により結果表示が異なっていることを了承願

表1 EIAの判定基準

実施時期	力値表示	判定基準						希釈倍数
		0.000 ~ 0.150	0.151 ~ 0.200	0.201 ~ 0.700	0.701 ~ 1.200	1.201 ~ 1.700	1.701 ~ 2.000	
1984. 7	OD値 (判定)	(-)	(+)	(1+)	(2+)	(3+)	(4+)	Serum: 400 CSF:40
1989. 9	EIA値 (判定)	200 未満	200 ~ 399	400 ~ 2270	2280 ~ 4600	4610 ~ 4800		Serum: 200 CSF:20
1992.12	EIA値 (判定)	2.0 未満	2.0 ~ 3.8	4.0 ~ 22.7	22.8 ~ 46.0	46.1 ~ 128.0	(+)	Serum: 200 CSF:20

実施時期	力値表示	判定基準						希釈倍数
		0.000 ~ 0.230	0.231 ~ 0.350	0.351 ~ 0.700	0.701 ~ 1.200	1.201 ~ 1.700	1.701 ~ 2.000	
1984. 7	OD値 (判定)	(-)	(+)	(1+)	(2+)	(3+)	(4+)	Serum: 200 CSF:50
1989. 9	抗体指數 (判定)	0.80 未満	0.80 ~ 1.20	1.21 ~ 3.00	3.01 ~ 4.50	4.51 以上	(+)	Serum: 200 CSF:20

いたい。

2. IgG-C-EIAによる局所抗体の検出

抗体捕捉EIAはIgM抗体測定において、その結果が全IgM中の特異抗体比率を相対的に表し（比活性測定）、偽陽性反応の危険性が少ないとから、優れたIgM抗体測定法として評価されている。このIgM-C-EIAによる比活性測定をIgG抗体測定に応用、IgG-C-EIAを中心神経系感染における髄液中局所産生IgG抗体の検出法として報告した¹⁾。

中枢神経系感染症においては、髄液中の特異抗体検出が診断上重要とされているが、血中の特異抗体が脳血液関門の障害により血液中から髄液に抗体移行が起こる場合があり、特に、血中抗体をもっている結核性髄膜炎患者ではその可能性が高いことが知られている。

血液中の全IgG濃度は髄液に比べ非常に大きく、ウイルス感染後、ウイルス特異的IgG抗体は高レベルで産生されるが、全IgGのうち特異抗体の占める割合は小さく、更に、固相に捕捉されるIgGの数は一定量であるため、特異抗体の比活性の上昇は考えにくい。しかし、中枢神経系の感染が起り、抗体の局所産生が起ると、通常、非常に低濃度でしか存在しない髄液中抗体に占める特異抗体の割合は大きくなり、比活性は急激に上昇する。

以上のことから、髄液、血清抗体比活性を比較することによって局所産生抗体を証明できると考える。

なお、本法では、まず一定量の抗体を捕捉することが前提となるため、血清200倍、髄液50倍と異なる希釈で実施しているが、結果をそのまま比較することが可能である。

2. IgG-S-EIAによる局所抗体の検出

前述のとおり、IgG-C-EIAは局所抗体の証明に有効であるが、IgG-S-EIAにおいても血清と髄液の抗体比を求めることにより可能であると考える。但し、血清200倍、髄液20倍の異なる希釈で実施し同一の標準曲線よりEIA値を算出しているため、血清と髄液の抗体を比較する場合には、髄液のEIA値を1/10（あるいは血清EIA値を10倍）に補正する必要がある。

Levine等²⁾は、ヘルペス脳炎（HSVE）において、血清と髄液の抗体比を測る方法を提唱し、それが20以下になればHSVEの確率が高いことを報告している。

HSV抗体検査に血清と髄液が同時依頼されたものを用い、最終希釈倍数法と一点希釈法のIgG-S-EIAおよびIgG-C-EIAで実施し、各々血清と髄液の抗体比を比較した（表2）。

IgG-S-EIAにおいて、血清／髄液比が

表2 血清/髄液抗体比の比較

Case No.	IgG-S-EIA:Ser/CSF		IgG-C-EIA CSF/Ser
	End P	One P	
1	256	214	0.72
2	256	150	0.75
3	64	50	0.83
4	64	74	2.31
5	256	277	0.52
6	4	2.2	4.21
7	16	13	1.62
8	4	7	2.59
9	16	7	1.78
10	4	3	2.64

* CSF 0.291(+), Ser 0.128(-)

20を越えるものについてはIgG-C-EIAにおける髄液／血清比は1以下であることから、髄液中で検出された抗体は血中からの移行抗体、IgG-S-EIAにおいて血清／髄液比が20以下のものについては、IgG-C-EIAにおける髄液／血清比は1以上であり、これらは局所産生抗体と考えられた。

3. 中枢神経系疾患例での結果

水谷ら³⁾は、ヘルペス脳炎研究会検討委員会で臨床像、EEG、CT、髄液検査、病理学的検査、ウイルス学的検査などの結果から、全国症例127例を、HSVEと診断しうる群をA群、ほぼHSVEと考えられるが確定できなかつた群をB群、HSVE以外のウイルス脳炎をC群、その他の中核神経系疾患をD群と分類し、ELISA係数の分布を報告している。当然のことながら、A群のELISA係数の分布が最も高かったが、D群でも、異常に高い係数がしばしば検出されたことを報告している。これらA群とD群の分与をうけ、EIAを実施した。

HSVEと診断されたA群

において、病日は明らかにできなかつたが、いずれもIgG-S-EIAにおいて髄液、血清とともに高レベルのHSV IgG抗体が検出された。一方、IgG-C-EIAの結果は、髄液においては高レベルの抗体が検出されたが、血清においてはいずれも低いものであった。さらに、HSV IgM抗体が検出された例もあつた（表3）。

他の中枢神経系疾患として分類されたD群のうち、髄液中のELISA係数が高値を示し、さらに血清材料も測定できた症例での測定結果を表4に示した。

IgG-S-EIAにおいて、髄液中にHSV IgG抗体が検出されているが、同時に血清にも高レベルのHSV IgG抗体が測定された。

一方、IgG-C-EIAの結果では、各症例における血清、髄液の値はいずれも低く、髄液／血清比は1を大きく越えるものはなかつた。また、いずれの症例の血清、髄液からもHSV IgM抗体は検出されなかつた。

表3 ヘルペス性脳炎患者におけるHSV抗体測定結果

Case No.	Specimen	IgG-S-EIA Value	IgG-C-EIA Value (CSF/Serum)	IgM-C-EIA Value (CSF/Serum)
1	Serum	1.458	0.345	0.144 (0.98)
	CSF	0.764	0.895 (2.49)	0.141
2	Serum	2.031	0.467	0.689 (1.52)
	CSF	1.841	1.546 (3.31)	1.048
3	Serum	1.427	0.275	0.323 (2.43)
	CSF	1.490	1.494	0.786
4	Serum	1.537	0.166	0.201 (1.00)
	CSF	1.653	0.625 (3.77)	0.200
5	Serum	1.741	0.311	0.883 (1.56)
	CSF	1.677	1.355	1.381

表4 ウィルス性脳炎以外の中核神経疾患群でのHSV抗体測定結果

Case No.	Specimen	IgG-S-EIA Value	IgG-C-EIA Value (CSF/Serum)	IgM-C-EIA Value (CSF/Serum)
1	Serum	2.018	0.480 (0.97)	0.312 (0.43)
	CSF	0.645	0.463	0.135
2	Serum	1.833	0.382 (0.81)	0.277 (0.49)
	CSF	0.517	0.348	0.124
3	Serum	1.374	0.180 (1.02)	0.215 (0.60)
	CSF	0.756	0.183	0.129
4	Serum	1.667	0.270 (0.99)	0.195 (0.67)
	CSF	0.670	0.266	0.131

4. 局所抗体の検出時期

HSVEの場合、できる限り早期にその治療を開始するほど予後が良いとされている。

水谷らは、前述の研究会の症例について、髄液中のHSV抗体の検出時期の検討を行っている。その中で、動物実験から予想されたよりは、一般的にかなり検出が遅れ、CFでは90病日、EIAでは37病日でやっと髄液抗体が陽性になった例もあり、血清診断においても早期にその結果が得られることが望ましいが、10病日までに髄液抗体が検出できた率は、EIAでは45%、CFでは11%で、早期診断の方法として満足するものではなかったことを報告している。

EIAによるHSVEの血清学的診断において、IgM抗体の場合には、その抗体の出現時期、抗体量等の問題があることから、髄液中の局所産生抗体の証明には、特異的IgG抗体の検出がより確実と思われた。IgG-C-EIAにおいては、髄液比活性が血清のそれを越えた場合、IgG-S-EIAにおいては、血清／髄液抗体比が20以下の場合、局所産生抗体を証明することが可能であった。但し、IgG-S-EIAにおいては髄液中での検出抗体が、血中からの移行抗体と区別する必要があると思われた。

以上、HSVEの血清学的診断における髄液中の抗体の証明にEIAは有用と考えられたが、HSVEの治療において望まれる早期診断ということに関しては、検出時期が必ずしも早期ではなく、抗原検出法等でのより迅速診断が必要と考えられた。

文献

- 1) 吉田晃, 他 : 臨床とウイルス 14, 469, 1986
- 2) Levine DP, et al : JAMA 240, 356, 1978
- 3) 水谷裕迪, 他 : 感染症誌 58, 187, 1984

ヘルペスと神経疾患－運動ニューロン疾患とVZV
脳血管障害におけるヘルペスウィルス抗体について－

○関沢剛、糸山泰人¹⁾ 柳壹夫²⁾ 伴文彦³⁾ 芦原義久⁴⁾

¹⁾ 東北大学神経内科 ²⁾ 国立予防衛生研究所ウィルス第1部

³⁾ ビー・エム・エル ⁴⁾ 三菱化学BCL

目的：I. *Herpes simplex virus* (HSV) の潜伏感染と再活動化の場は古くから知覚神経節で確立され、後に動物実験にて上頸神経節等の末梢性自律神経節で確立されている、しかし運動ニューロン内潜伏感染と再活動化については必ずしも確立されていとつは云い難い。運動ニューロンの場合、前二者と異なりその機能が運動系をつかさどるという以外に解剖学的にも中枢神経内にその二次ニューロンを起始し、中枢神経外へ軸索、終末を出すという特性をもち、従って HSV の潜伏感染、再活動化を前二者の中枢神経外に位置するニューロンと同義的に考えられるか否かが興味の焦点となる。臨床的視点からは顔面神経麻痺と HSV 感染との関連が注目されているが本症の場合橋部腹側に位置する第Ⅶ運動神経核内潜伏感染、再活動化というよりは、知覚神経ニューロンで構成される膝神経節内潜伏感染再活動化で、本神経が運動神経と共に骨道からなる顔面神経管を通るため、再活動化感染による末梢のシュワン細胞の浮腫による相対的機会的圧迫が麻痺の直接な原因と説明されている¹⁾。

この仮説が提唱された根拠は明らかでないが、当時、HSV の潜伏感染の場は知覚神経節にあるという考え方を基盤にしてなされた感がないともいえない。

先に Openshaw & Ellis 及び筆者らは第Ⅶ脳神経核を支配する舌筋に HSV を接種して得られたマウスモデルで、潜伏感染に至った6週目に第Ⅶ神経を切断、延髓内ニューロンの再活動化を示唆する所見を病理組織学的に実施し、報告した。²⁻³⁾

以上の背景の下にこれまで原因の明らかでない Cranial motor neuropathy とされている症例の中で一側性動眼神経麻痺 (III palsy) と外転神経麻痺 (VI palsy) 例を挙げた。

また筆者らがヘルペス脳炎の診断の目的に用いた髄液中抗体の検索の過程で検証した運動ニューロン疾患、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の髄液中抗体の成績も合わせて提示し、その意義について考察する。Ⅱ帶状疱疹後の脳血管炎による脳血管障害のVZV 抗体の特徴を主として捕捉ELISA 法を中心に検証する。

対象／方法：東北大学神経内科における外来・入院患者で血清髄液中抗体は SRL にて測定した。抗体測定に際してはすべて -70°C に stock しておいたサンプルで再検し、初回検査と矛盾のない測定値（抗体価）をデータとしてとり上げた。また経時の抗体価の変動をみるときは各期に採取したサンプルについて同一条件下同時測定を依頼した。

結果：Ⅲ palsyの例は過去10年間に顔面に再発性ヘルペス皮疹を呈し、一側性眼瞼下垂、対光、近見反射消失、瞳孔散大、眼球上下内転制限、発症直後に出現した耳部水疱よりHSV-1が分離された51才女性例で、血清および髄液中のHSV-1, VZV, CMV, Mumps, およびRubellaのELISA IgG抗体EBV-VCA-IgGのFAによる抗体の測定をした。結果はHSV-1のみ髄液中に抗体が検出され他のウィルス抗体は陰性であった。またHSV-1とVZVの血清髄液中のIgG捕捉

ELISA法による抗体ではHSV-1で血清よりも髄液中に高力価を示し髄液・血清(C/S)比は2.6であった。VZVは血清髄液ともに陰性であった。18日後採取した両サンプルでも同様の結果であった。

この両サンプル間の変動を同一条件下、同時測定の再検、再々検により、確認した。髄液中細胞と蛋白は正常範囲内で炎症性変化は認められなかったので病巣が第Ⅲ脳神経核という限局された感染結果によることが示唆された。

VI palsyは突然の複視と共に一側性外転障害をきたし発症と同時に眼瞼綠に小水疱を呈し、そのぬぐい液よりHSV-1 DNAがPCR法で検出された70才男性例で、麻痺の治癒と同時にHSV-1 DNAは陰性化した。血液および髄液中HSV-1, VZV, EBV抗体を測定したところHSV-1 IgG ELISAおよび捕捉ELISA法にてHSV-1 CRN(Complement requiring neutralizing Ab)とHSV-1 IgG FAを検証したところ両者ともに陽性(それぞれ×2, ×1)であった。

非ヘルペス性神経疾患 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の髄液内HSV-1抗体

ALS患者の髄液中IgG ELISA(GS)およびIgG捕捉ELISA(GC)抗体とその髄液／血清比(C/S)を脊髄小脳変性症(SCD)と共に検索し両者を比較した。

GSではALS9例中7例(78%)が陽性、SCDでは13例中全例陰性であった。髄液中GCはALS21例の検索で 0.29 ± 0.2 (M±SE)に対しSCD18例の検索で 0.16 ± 0.06 (同)を示し、 $P < 0.05$ でALS群に抗体価の上昇みた。さらにC/S ratioではALS21例中9例(43%)が1.0以上であったが、SCDでは18例中全例が<1.0であった。一方ALSの髄液中VZV抗体はGS(8例)GC(14例)でいずれもすべて陰性であった。

帯状疱疹後脳卒中の抗体

本疾患4例についてVZVとHSV-1のGC、参考抗体としてEBVCAGについて検証した。両者およびEBVすべて髄液中に抗体が出現しVZVとHSV-1のC/S ratioも1.0以上であった。C/S ratioは全例においてHZVがHSV-1より大であった。VZV, HSV-1, HSV-2のPCRはすべて全例において陰性であった。

考察：運動ニューロンのHSV潜伏感染と再活動化による発症をCranial motor neuropathyの中の第Ⅲ、Ⅳ麻痺を例として報告し

た。HSVによる本機構による発症については内外の文献的検索では我々の報告以外⁴⁾見当らず、恐らく同じヘルペス属である VZVによる脳神経麻痺と同一義的に捉えられていた感じがある。しかしHSVとVZVは潜伏感染、再活動化の機構は異なり前者はニューロン⁵⁾、後者はシュワン細胞⁶⁾にその場がある他 VZVの再活動化はしばしば細胞性免疫不全が関与しており両者は区別されるべきものと考えられる⁷⁾。

ALSのHSV抗体の検証に至った経緯はヘルペス脳炎(HSE)に対するNegative controlとしてSRLへ併検依頼したことにはじまる。当初(1986年)同社より捕捉ELISA法がHSEの診断に有用⁸⁾との情報があり、以後従来の抗原固相化法とともにALS, SCD, MSなど神経病学的にその原因がヘルペスウィルスとは考えられない疾患のサンプルを適宣混入、検索依頼してきた。その過程でしばしばALSの髄液中のみHSV抗体陽性を感知していたが意義不明の結果として放置、現在に至った。今回改めて-70°Cにstockしておいた、これらのサンプルを同一条件下、同時測定依頼により再現性を確認したがその意義はなお不明である。近年、本症に自己免疫疾患の概念⁸⁾があり今後抗ganglioside抗体等との併検が必要かもしれないが仮りにそうであっても髄液中の自己抗体がHSV抗原とのみ交叉反応を示しVZVやEBVとの反応が全くみられないことは交叉反応性は考えにくい。しかしELISA測定に用いるHSV-1抗体の精製過程に生じる何らかのエピトープがALSの髄液中に產生されているのかもしれない。一方、本症例はALS固有の病変がHSV潜伏感染下知覚神経節ニューロンの終末を刺激し髄内で感染、ALSの経過中の増悪因子となっていることも否定できない。

帯状疱疹後脳血管障害で血清髄液共にHSV-1抗体も検出されC/SもVZV, HSV共に1.0以上を示した。EBV抗体も髄液中に検出されたので血管炎による血液より髄液中へ流出した結果と考えられる。髄液中VZV-PCRが陰性であったことによりVZVの脳実質内感染はないか、あってもごく軽度であることが示唆された。

結論：Cranial motor neuropathyで当該運動ニューロンのHSV潜伏感染、再活動化を強く示唆する症例を示した。ALSの髄液中にHSV抗体が検出された。本症の増悪因子としてHSV髄液感染の可能性が否定できない。最後に帯状疱疹後脳血管障害の髄液中抗体はVZVのみでなくHSV抗体も検出されることを付言した。VZV-PCRは陰性であった。

文献：

- McCormic DP. Herpes simplex virus as a cause of Bell's palsy, Lancet 1973;937-9.
- Openshaw H and Ellis WG. Herpes simplex virus infection of motor neurons : hypoglossal model. Infect Immun 1983; 42:409-413.

3. Sekizawa T and Openshaw H. Encephalitis resulting from reactivation of latent herpes simplex virus in mice. J Virol 1984;50:263-266.
4. Sekizawa T, Nakamura S, Kogure K, Hayashi K, Yanagi K and Openshaw H. Idiopathic third cranial nerve palsy associated with herpes simplex virus infection. Br Med J 1987;295:1813
5. Itoyama Y, Sekizawa T, Openshaw H, Kogure K and Kuroiwa Y. Immunocytochemical localization of herpes simplex virus antigen in the trigeminal ganglia of experimentally infected mice. J Neurol Sci 1984;66:67-65.
6. McKendrick GD and Raychoudhury SC. Herpes zoster in childhood. Scand J Infect Dis 1972;4:23-5.
7. Meier JL and Straus E. Comparative biology of latent varicella-zoster virus and herpes simplex virus infections. J Inf Dis 1992;166:S13-23., Straus SE. Clinical and biological differences between recurrent herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections JAMA 1989;262:3455-8., Croen KD, Ostrove JM, Dragovic LJ, Straus SE. Patterns of gene expression and sites of latency in human nerve ganglia are different for varicella-zoster and herpes simplex viruses. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:9773-9777.
8. 吉田晃, 梶館由美子, 山内寿靖, 引地一昌, 富野靖子. 単純ヘルペス脳炎患者の髄液中局所産生 IgG抗体の検出法について — 特異抗体比活性測定法としての抗体捕捉 ELISA法の応用 — 臨床とウィルス 1986;14:469-475.
9. Pestronk A, Adams RN, Cornblath D, et al. Patterns of serum IgM antibodies to GM₁ and GD_{1a} gangliosides in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 1989;25:98-102.

単純ヘルペス脳炎のウイルス学的解析

森島恒雄、伊藤嘉規、森田誠（名古屋大学・医・小児科）
安藤嘉浩（FDA, USA）、木村宏（NIAID, NIH, USA）

単純ヘルペスウイルス (*herpes simplex virus* 以下HSV) は血清型として1型と2型に分別される。初感染の後、HSVは神経節の細胞質内にDNAとして潜伏感染する。その後、主に生体側に変化が生じた時（免疫能の低下、ストレスなど）、再び増殖を開始し（再活性化）、発症（回帰発症）に至る。HSVはウイルスの増殖を許す細胞や臓器のスペクトラムが広く、とくに神経系細胞で容易に増殖する（permissive）ため、しばしば致死的全身感染や重篤な中枢神経系感染症を発症する。

HSEは急性脳炎の病因別では麻疹（後）脳炎、風疹脳炎に次いで多く(1)、小児成人を併せて年間発症200～300例と推定される。急性脳炎の中で最も予後が悪いものの1つで、治療例も含め、致命率約10-15%、生存例の多くも重い神経後遺症を残す(1)。米国での脳生検での成績とわが国での剖検例からのウイルスの分離、および私共の髄液PCR法による型別判定から、その多くはHSV1型の感染とされる。小児では初感染、年長児や成人では潜伏感染からの再活性化による中枢神経系への感染の拡大が推定されているが、実態は不明である。。

脳生検の実施されていない本邦では、従来脳内での抗HSV抗体の局所産生を利用した髄液中抗HSV抗体活性を診断に用いてきた。しかし、この方法は抗体上昇の確認に、症状出現後平均1週間以上かかるなど早期診断には適さないため、新たな早期診断法が待たれていた。

1. PCR法によるHSEの早期診断

1990年代に入り髄液中のHSV DNAをPCR法により検出し、早期診断に用いる方法が開発されこの数年急速に普及しつつある(2-5)。DNAポリメラーゼをコードする領域（非常に変異が少なく、又1型、2型ともほぼ同等の感度で検出しうる）にプライマーを設定し、患者髄液中に病巣から流入するHSVゲノムの検出を行なった(2)ところ、従来の診断法で確定されたHSE患者23例の急性期髄液中21例でPCR法陽性となり（他の1例は同領域を用いたnestedPCR法で陽性を確認した）、早期診断にPCR法は非常に有用であることが判明した（図1）。同様の結果をRowleyら(3)やAureliusら(4)も報告している。

臨床経過とPCR法の経時の追跡結果との比較では、①抗ヘルペス剤（アシクロビルなど）による治療により発症後7～10日頃よ

り髄液中のHSVゲノムが消失していくことがわかり(6)、できるだけ治療開始前の検体を調べることが必要なこと、②小児のHSEでは一般に患者の20%が臨床症状の再発をみるが、この時期に一致して、一度陰性化したゲノムの再出現を認めること(5)など興味深い点が明らかになっている(図2)。HSV分離ができないHSEでも、HSVの1型2型の型判定も、PCR法で陽性であればプライマーで設定した領域に、それぞれ特有の制限酵素(Xhol、Bgl II)の切断部位があるため、容易に行なえることも利点である(6)。

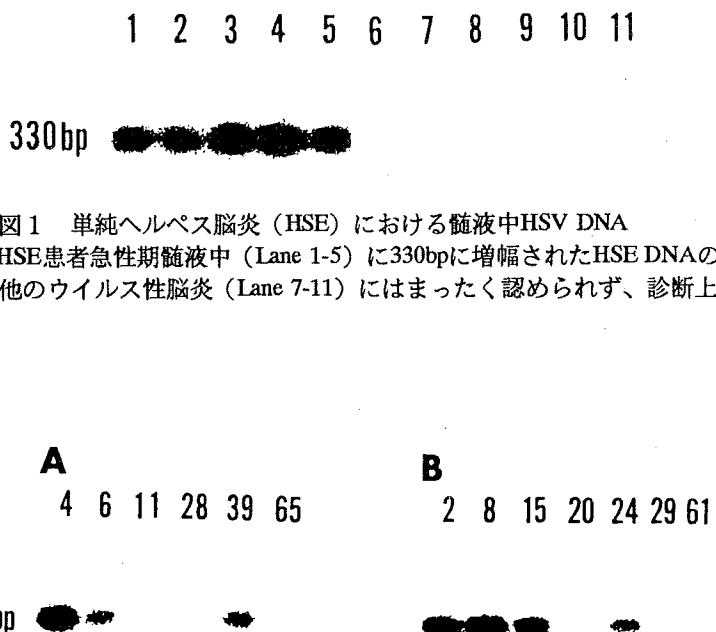


図1 単純ヘルペス脳炎(HSE)における髄液中HSV DNA
PCR法によりHSE患者急性期髄液中(Lane 1-5)に330bpに増幅されたHSE DNAのバンドが検出される。他のウイルス性脳炎(Lane 7-11)にはまったく認められず、診断上きわめて有用である。

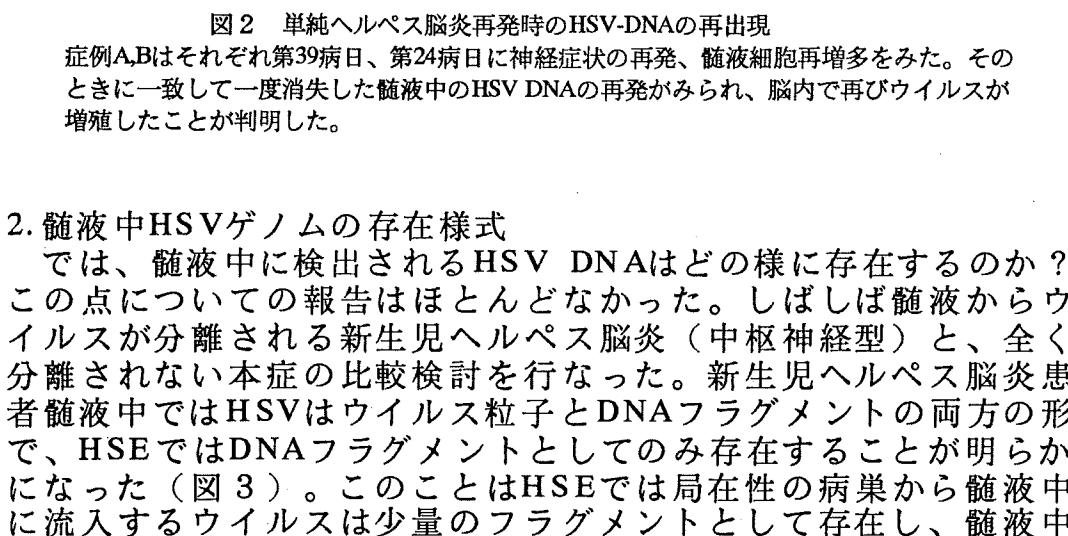


図2 単純ヘルペス脳炎再発時のHSV-DNAの再出現

症例A,Bはそれぞれ第39病日、第24病日に神経症状の再発、髄液細胞再增多をみた。そのときに一致して一度消失した髄液中のHSV DNAの再発がみられ、脳内で再びウイルスが増殖したことが判明した。

2. 髄液中HSVゲノムの存在様式

では、髄液中に検出されるHSV DNAはどのように存在するのか？この点についての報告はほとんどなかった。しばしば髄液からウイルスが分離される新生児ヘルペス脳炎(中枢神経型)と、全く分離されない本症の比較検討を行なった。新生児ヘルペス脳炎患者髄液中ではHSVはウイルス粒子とDNAフラグメントの両方の形で、HSEではDNAフラグメントとしてのみ存在することが明らかになった(図3)。このことはHSEでは局在性の病巣から髄液中に流入するウイルスは少量のフラグメントとして存在し、髄液中

に感染性のウイルスが検出されないとする従来の分離の結果と一致する。一方、新生児ヘルペスの中核神経型では10~20%の症例で髄液からHSVが分離されることが知られており、今回のPCR法での結果と一致する。

3. 定量的PCR法

既知量のHSV DNAを用いた標準曲線から、髄液中のHSV DNA量を算出することができる(6)。図4に発症からの経時に測定した髄液中HSV DNA量の推移を示した。年長児や成人のHSEでは急性期 $10^2\text{-}10^4\text{ copy}/\text{ml}$ のHSV DNAが検出され、治療開始とともに減少し約1~3週間で検出感度($10^2\text{ copy}/\text{ml}$)以下になる。一方、前述の新生児ヘルペス中枢神経型では $10^3\text{-}10^5\text{ copy}/\text{ml}$ と年長児のヘルペス脳炎に比べ多量のウイルスゲノムが存在することが判った(6)。このHSVの定量的PCR法は治療効果の追跡と共に、本法の精度管理の上でも重要な方法と思われる。

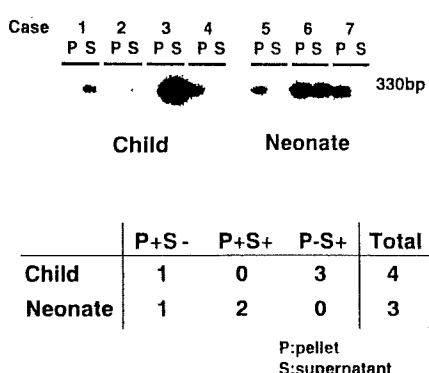


図3 髄液中のHSVゲノムの存在様式
Neonate:新生児, child:年長児, P:pellet,
S:supernatant
Neonateではpelletに、年長児ではsupernatantにウイルスゲノムが存在し、それぞれ、ウイルス粒子、DNAフラグメントとして主に存在していることがわかる。

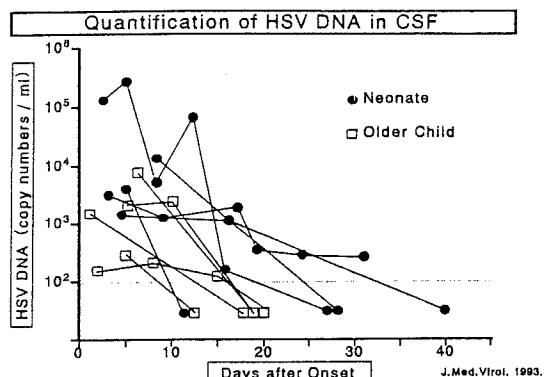


図4 HSEにおける定量的PCR法の応用
(●)新生児、(□)年長児の単純ヘルペス脳炎、髄液中のHSV DNA定量の経時的推移を示す。治療開始後1-2wの間に急速にウイルス量が減っていくのがわかる。また、新生児ヘルペス脳炎（新生児ヘルペス中枢神経型）の方が年長児に比べて明らかに髄液中ウイルスDNA量が多い。

4. 脳生検とPCR法の比較

最近、Lakemanらは(7)、PCR法と脳生検のHSE診断上の比較の上で非常に重要な報告をした。54例の脳生検でHSEとを確認診断した54症例とHSV陰性47例について、PCR法で髄液中のHSV DNAの有無を調べたところ、表に示したように感度98%、特異性94%ときわめて良好な一致率を示し、髄液を用いたPCR法は脳生検に代わる標準的検査法として推奨している。私共も表のように

ほぼ同様の結果を得ている。この報告によりPCR法による診断はより促進されていくと思われる。

PCR の有用性

		脳生検陽性	脳生検陰性
PCR 陽性	53	3	感度 98% 特異度 94% (Lakeman, J Infect Dis, 1995)
	1	44	Nagoya Univ., 1995 感度 96% (22/23) 特異度100%

5. ヘルペス脳炎におけるPCR法の普及

HSEの早期診断としてPCR法は現在最もすぐれた方法である。従来、米国で脳生検による早期診断を実施してきたWhitleyらも本法が脳生検に代わる唯一の方法と考えている（私信及び文献7）。ただ、前述のように急性期髄液中のHSV DNA量は必ずしも多くないこと、また治療開始と共に減少し消失してしまうことから、PCR法の感度の維持と検体の採取時期がポイントとなる。本法の普及には、感度と特異性をいかに維持していくかが問題となり、小児科、神経内科両領域の研究室、コマーシャルラボラトリ、米国など海外との連携など精度管理のための努力が不可欠であると思われる。

【文献】

- (1)森島恒雄: 単純ヘルペスウイルス. 脳と発達 25: 124-127, 1993.
- (2)Kimura H, Futamura M, Kito H, et al.: Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infections: Frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. J Infect Dis 164: 289-293, 1991.
- (3)Rowley AH, Whitley RJ, Lakeman FD, Wolinsky SM.: Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. Lancet 335: 440-441, 1990.
- (4)Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, et al.: Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. Lancet 337: 189-192, 1991.
- (5)Kimura H, Aso K, Kuzushima K, Hanada N, Shibata M, Morishima T: Relapse of herpes simples encephalitis in children. Pediatrics 89: 891-894, 1992.
- (6)Ando Y, Kimura H, Miwata H, Kudo T, Shibata M, Morishima T: Quantitative analysis of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid of children with herpes simplex encephalitis. J Med Virol 41: 170-173, 1993.
- (7)Lakeman FD, Whitley RJ, et AL.: Diagnosis of herpes simplex encephalitis : Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. J Infect Dis 171: 857-863, 1995.

【指定発言】

単純ヘルペス脊髄炎の臨床像と診断

○中嶋秀人 古玉大介 篠田恵一 大澤伸昭 (大阪医科大学・第一内科)

【目的】単純ヘルペスウイルス(HSV)は成人型中枢神経感染症を引き起こす主な原因病原体の一つである。HSVによる脳炎はその典型であり、主にHSV1型(HSV-1)が原因であることが知られている。これまでHSV-2による脊髄炎の報告が散見されるが(1-6)，その多くは剖検例で、病変部位が生検の適応になりにくいためから臨床診断が困難であり、また頻度的にも希な疾患と言える。我々は単純ヘルペス脊髄炎について臨床所見、polymerase chain reaction(PCR)法を含む検査所見、臨床診断等について検討した。

【対象と方法】対象は横断性脊髄症を呈し諸検査所見より単純ヘルペス脊髄炎と診断された6例(男性4例、女性2例)。臨床症状、およびHSV抗体価、PCR法を含めた診断法について検討した。PCR法は既報の方法(6)に従い採取直後あるいは-80°C保存の髄液500μlよりプロテネースK処理、フェノールクロロホルム抽出、エタノール沈殿によりDNAを抽出後nested PCR法によりHSV DNAを検出。PCR産物の制限酵素切断パターンによりHSV-1、HSV-2の型判別を行った。

【結果】6例全て下肢の知覚運動障害と排尿障害で発症し、数日から2、3週間の経過で脊髄症症状が胸髄レベルまで上行性に進行した。4例は神経症状に先行して発熱など感染症状が認められ、経過中2例に陰部ヘルペス疹を認めた。治療は抗ウイルス薬(acyclovir, Ara-A)の投与とともに抗炎症、抗浮腫目的にてステロイドが併用され、死亡例はなかったが自力歩行可能なまでに回復したのは1例のみで、他はいずれも対麻痺など高度な後遺症を残した。また2例に再発を認めた(表1)。

臨床所見(表1)

年、性	先行感染	初発症状	極期症状	治療	経過	備考
1 44,男	なし	下肢脱力 下肢、陰部知覚障害 排尿障害	横断性脊髄症 (Th4)	acyclovir steroid	高度後遺症	陰部ヘルペス 糖尿病
2 39,男	発熱	下肢脱力 乳頭部以下知覚障害 排尿障害	横断性脊髄症 (Th3) 脳膜炎	acyclovir Ara-A steroid	高度後遺症	
3 69,男	感冒	下肢脱力 下肢知覚障害 排尿障害	横断性脊髄症 (Th5)	acyclovir Ara-A steroid	高度後遺症	
4 50,女	発熱	下肢脱力 下肢知覚障害 排尿障害	横断性脊髄症 (Th4)	acyclovir steroid	高度後遺症	子宮癌検診後
5 49,女	感冒	右下肢脱力 右下肢知覚障害 排尿障害	横断性脊髄症 (Th6)	acyclovir steroid	軽快 再発	
6 38,男	なし	左下肢脱力 左下肢知覚障害 排尿障害	横断性脊髄症 (Th7)	acyclovir steroid	高度後遺症 再発	陰部ヘルペス 糖尿病

髄液所見では細胞数、蛋白、ミエリンパーキナクチン(MBP)の増加を認め、障害が高度なほどMBPが高値(10<)であった。髄液中のHSV-IgG抗体(EIA)がいずれも陽性で、1例では病初期にHSV-IgM抗体(EIA)陽性であった。また全例ともPCR法にてHSV-2 DNAが検出された。

検査所見(表2)

	髄液所見			ウイルス抗体価		PCR	培養
	細胞数 (/mm ³)	蛋白 (mg/dl)	その他	血清	髄液		
1	105	122		HSV IgG(EIA)	HSV IgM(EIA) HSV IgG(EIA)	HSV-2	陰性
2	52	72	MBP 32.0		HSV IgG(EIA)	HSV-2	陰性
3	10	51	MBP16.3	HSV IgG(EIA)	HSV IgG(EIA)	HSV-2	陰性
4	158	99	MBP14.6	HSV IgM(EIA) HSV IgG(EIA)	HSV IgG(EIA)	HSV-2	陰性
5	196	90	MBP6.7	HSV IgG(EIA)	HSV IgG(EIA) HSV(NT)	HSV-2	陰性
6	11	75	OCB(+)	HSV IgG(EIA)	HSV IgG(EIA) HSV(NT)	HSV-2	陰性

【考案】HSV脊髄炎はascending necrotizing myelitisとも言われるよう、下肢の知覚運動障害、排尿障害で発症しmyelopathyが上行する臨床症状と壊死性の脊髄病変が特徴である。過去の報告には死亡例が多く、確定診断も剖検による病理診断がほとんどで、HSVの型判別はHSV-2が圧倒的に多い。自験6例中4例に先行感染があり、何らかの感染を機に腰仙髄レベルの後根神経節に潜伏するHSV-2が賦活化され脊髄内に侵入し、上行性に拡大する機序が想定される。以前はHSV脊髄炎がAIDSや担癌患者での合併症として報告もされたが(1,2)、近年では免疫力正常の個体にも生じている(3-5)。抗ウイルス薬の開発によりHSV感染症の死亡率は著しく低下したが、壊死性病変であるため自験例のように救命出来ても重篤な後遺症を残すことが多いと考えられる。またに抗ウイルス薬投与にも関わらず脊髄炎が上行性に進行する例(4,5)もあり、早期診断と治療開始が重要である。陰部ヘルペス疹などの皮膚症状や髄液中のHSV抗体産生の証明は診断の手がかりとなるが、これらの所見を認めない症例では診断に難渋する。従来、HSV中枢神経感染症の臨床診断としては髄液からのHSVの証明、髄液中の抗体価の測定が行われていたが、髄液からHSVが検出されることが非常に希なこと、また抗体価測定は既往のものとの鑑別や血中からの移行抗体が存在することが問題点として挙げられる。さらに抗体価測定では実際にはHSV-1抗体、HSV-2抗体の両者が陽性になることがほとんどであり正確な型判別是不可能である。これはHSV-1、HSV-2のDNA塩基配列に約50%のホモロジーがあり交差反応するためと考えられている。HSV脳炎をはじめとする感染症の診断におけるPCR法の有用性については既に報告済みであるが、PCR法は迅速、非侵襲的、さらに正確な型判別が可能なことが利点である。

【結論】抗ウイルス薬によりHSV感染症の予後が改善された現在、PCR法は臨床診断において重要な一検査手段となると考えられ、またHSV-2を含む多様なHSV中枢神経感染症を認識することが重要だと考えられる。

- 【文献】 1) Britton CB, et al. Neurology 35: 1071, 1985.
 2) Iwamasa T, et al. Acta Neuropathol 78: 252, 1989.
 3) 中嶋秀人, 他. 臨床神経 33: 715, 1993.
 4) Ellie E, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57: 869, 1994.
 5) Flohé A, et al. Neurology 44: 1955, 1994.
 6) Nakajima H, et al. Internal Medicine 34: 839, 1995.

わが国における脳炎の病因別入院患者全数

○亀井 聰, 高須俊明(日本大学・医・神経内科)

【目的】わが国の脳炎の年間発生数の頻度を推定するため、診断信頼性の高い大病院における脳炎全体および病因別の各種脳炎の年間入院患者数を、終次的診療責任を有する医師に対するアンケート調査から推定する。

【方法】平成1-3年のわが国の大病院(200床以上)における脳炎の年間入院患者数について内科、神経内科、小児科のチーフに1次アンケート調査を実施した。有用回答率は27.9%(1,250/4,477科)であった。この1次調査の脳炎は、髄膜炎を除外し、髄膜脳炎、脳脊髄炎を含むとした。この1次調査の有用回答の実数を未回答科に病院種別、診療科別、病床数別に外挿し、転院患者数を補正し脳炎全体の年間入院患者総数を推定した。1次調査の有用回答施設に各例の病因を2次アンケート調査した。2次調査の有用回答率は、診療科で30.2%(377/1,250科)、症例数で33.5%(787/2,348例)であった。2次調査の有用回答の実数を未回答に外挿し病因別の脳炎の年間入院患者数を推定した。

【結果】有用回答群の偏りを表1に示す。1次、2次調査とともに大学病院は一般病院より、神経内科、小児科は内科よりも、300床以上は300床未満より上は300床未満より回答率が高かった。しかし、地域別では有意差はなかった。

表1:有用回答群の偏り

回答群の偏り	種別	区分	有用回答率		群間比較検定(χ^2 検定)結果
			1次調査	2次調査	
病院種別	大学病院	49.6% (241 / 486)	16.7% (81 / 486)	大学病院は一般病院より有意に回答率が高い($p < 0.0001$)。	
	一般病院	25.3% (1009 / 3991)	7.4% (296 / 3991)		
診療科別	内科	23.8% (584 / 2454)	5.0% (122 / 2454)	神経内科、小児科は、内科よりも有意に回答率が高い (各々 $p = 0.004, p < 0.0001$)。	
	神経内科	29.5% (154 / 522)	11.3% (59 / 522)		
	小児科	34.1% (512 / 1501)	13.1% (196 / 1501)		
病床数別	300床未満	23.9% (401 / 1678)	16.3% (274 / 1678)	300床以上は300床未満より有意に回答率が高い($p < 0.0001$)。	
	300床以上	30.2% (854 / 2799)	3.7% (103 / 2799)		
地域別	北海道	26.1% (72 / 276)	8.3% (23 / 276)	地域別では各群に有意差はなかった。	
	東北	25.4% (98 / 386)	9.3% (36 / 386)		
	関東	30.7% (347 / 1131)	8.5% (96 / 1131)		
	中部/北陸	28.3% (220 / 778)	9.3% (72 / 778)		
	近畿/中国	26.5% (296 / 1116)	8.3% (93 / 1116)		
	四国	30.1% (58 / 193)	9.8% (19 / 193)		
	九州	27.3% (163 / 596)	6.4% (38 / 596)		

表2:有用回答1,250診療科における脳炎の年間入院患者の診療科別、病院種別の実数(3年間の年間平均土標準偏差)

[1次調査結果]有用回答1,250診療科における脳炎の年間入院患者の実数を表2に示す。平成1~3年に、年間あたり脳炎がわが国の大病院に783±102例が入院していた。各診療科1科あたりの脳

	内科	神経内科	小児科	3科合計
大学病院	(159科)	(30科)	(52科)	(241科)
	69±3	72±18	93±15	234±32
一般病院	(425科)	(124科)	(460科)	(1,009科)
	131±28	150±36	268±19	549±79
合計	(584科)	(154科)	(512科)	(1,250科)
	200±29	222±54	361±20	783±102

炎の年間入院患者数の実数を表3に示す。1科あたりの年間入院患者数は合計では神経内科が最も多く、内科が最も少なかった。大学病院と一般

病院の比較では、内科、神経内科、表3:各診療科1科あたりの脳炎の年間入院患者小児科いずれも大学病院が多く、同一診療科において大学病院と一般病院で相違があった。

有用回答の結果を未回答に外挿する場合、有用回答のバイアスおよび脳炎における各科の役割や同一診療科でも大学と一般病院で役割に相違があることを考慮しなければならない。従って、わが国における脳炎の平成1~3年度における年間入院患者数の外挿推定は病院種別、診療科別、病床数別に算出した。わが国における脳炎の年間入院患者数の外挿推定結果を表4に示す。

依頼対象4,477科に脳炎が年間2,378±365名入院していたと推定した。各科とも300床以上の一般病院の入院患者が多く、全体の66%がここに入院していた。上記入院患者についての2次調査の結果より転院患者の比率は5.9%であった。これは、重複して計算された患者比率を意味する。以上より、わが国における脳炎の年間入院患者数は、転院患者比率で補正すると、年間1,800~2,600(2,200±400)名の脳炎が大病院に入院していたと推測した。わが国の人団が1億2,404万人(平成3年)であったことより、年間有病率の下限値つまり、外来患者および200床未満の病院入院患者を除く、大病院の入院患者数は人口100万あたり17.7±3.2名と推定した。

[2次調査結果]有用回答群の偏りの結果より2次調査の推定も1次調査と同様に有用回答科の実数を未回答科に病院種別、診療科別、病床数別に外挿して行なった。わが国の大病院における病因別の脳炎の年間入院患者数の推定結果を表5に示した。

なお、病因ウイルスが特定されたものを判明ウイルス性とし、特定されなかったものを不明ウイルス性とした。推定値は、単純ヘルペスウイルスは433±126名、日本脳炎ウイ

の実数(3年間の年間平均土標準偏差)

	内科	神経内科	小児科	3科合計
大学病院	0.4±0.02	2.4±0.6	1.8±0.3	1.0±0.1
一般病院	0.3±0.07	1.2±0.3	0.6±0.04	0.5±0.08
合計	0.3±0.05	1.4±0.3	0.7±0.04	0.6±0.08

表4:わが国における脳炎の平成1~3年度における年間入院患者数の外挿推定(3年間の年間平均土標準偏差)

	内科	神経内科	小児科	3科合計
300床以上				
大学病院	(325科)	(42科)	(101科)	(486科)
	106±12	92±22	171±24	369±64
一般病院				
	(1,131科)	(341科)	(860科)	(3,991科)
	511±129	432±123	616±67	1,559±313
300床未満				
大学病院	(11科)	(0科)	(7科)	(18科)
	4±0	0±0	2±2	6±3
一般病院	(987科)	(139科)	(533科)	(1,659科)
	147±22	118±10	180±17	444±7
300床以上と300床未満の合計				
合計	(2,454科)	(522科)	(1,501科)	(4,477科)
	767±122	642±180	969±59	2,378±365

表5:わが国における脳炎の平成1~3年度における病因別年間入院患者数の外挿推定(3年間の年間平均土標準偏差)

疾患/病因	二次調査		対人口百万	相対比
	377科実数	4,477科推定		
脳炎	262±21	2,200±400	17.7±3.2	100%
単純ヘルペスウイルス	52±18	433±126	3.5±1.0	19.7
日本脳炎ウイルス	2.3±1.5	20±15	0.16±0.12	0.9
判明ウイルス性	27±5	223±26	1.8±0.2	10.1
不明ウイルス性	135±7	1,136±90	9.2±0.7	51.7
クロイツフェルト ・ヤコブ病	4.3±1.2	36±8	0.3±0.06	1.7
亜急性硬化性全脳炎	2.3±3.2	21±29	0.17±0.23	0.9
進行性多巣性白質脳症	0	0	0	0
HIV脳症	0.3±0.6	3±5	0.02±0.04	0.11
その他の脳炎	12±4	99±28	0.8±0.23	4.5

ルス20±15名、判明ウイルス性223±26名、不明ウイルス性1,136±90名、クロイツフェルト・ヤコブ病36±8名、亜急性硬化性全脳炎21±29名、進行性多巣性白質脳症0名、HIV脳症3±5名だった。脳炎の病因別年間入院患者数の相対比は、不明ウイルス性は約5割、単純ヘルペスウイルスは約2割、判明ウイルス性は約1割、亜急性硬化性全脳炎0.9%、日本脳炎ウイルス0.9%だった。

[各疾患別の解析結果]

1. 単純ヘルペスウイルス脳炎

本症の入院患者数の平成1-3年の推定値は290例、484例、525例だった。各年次間の対人口発生頻度の検定で平成1年は2年3年より有意に少なかった。次に、本症の対人口100万人あたりの地域別入院患者数の推定をおこなった。この推定は、地域によっては有用回答が少ないと認められ、病院種別、診療科別、病床数別に外挿せず、3年間の地域報告患者数を3で割り、有用回答科数を地域依頼対象科全数に外挿し、地域人口から100万あたりの値として求めた。結果は、北海道2.1、東北4.0、関東6.4、中部北陸5.7、近畿中国5.4、四国0.8、九州2.9であった。これら推定値は地域別に有意差を認めなかった。

本症の有用回答症例157例中147例(93.6%)について診断根拠を確認し得た。調査項目はA)臨床症状および画像、B)経過に一致したウイルス抗体価の上昇、C)中枢神経内抗体産性所見、D)PCR法によるウイルスゲノム検出、E)生検または剖検によるとして、1)Aのみ、2)AとB、3)AからC、4)AからD、5)Eとした場合、1)11.6%、2)46.5%、3)32.9%、4)2.6%、5)0%、未回答6.4%であった。このうち、2),3),4),5)が極めて診断信頼性が高いとすると合計は82%だった。この比率から、極めて診断信頼性の高い本症の年間入院患者数は355±103例、対人口100万あたり2.9±0.8と推定した。

2. 判明ウイルス性脳炎

わが国の平成1-3年の判明ウイルス性脳炎の各病因別の実数、推定値および対人口100万あたりを表6に示した。3年間の平均推定値は、水痘帯状疱疹54±24名、風疹49±26名、麻疹46±26名、インフルエンザ28±21名、ムンプス20±21名だった。

た。判明ウイルス性脳炎の推定入院患者数の年間推移を図2に示した。判明ウイルス性脳炎全体の推定患者数は、各調査年次で226例、195例、247例と各年次間に示すように、対人口年間発生頻度に有意差はなかった。しかし、各種脳炎では、風疹ウイルスは各年次間に有意差があり、麻疹ウイルスは平成1年は2年、3年より有意に少なく、水痘帯状疱疹は平成1年が2年、3年より有意に多く、インフルエンザは各年

表6:わが国における判明ウイルス性脳炎の年間入院患者数の推定(3年間の年間平均±標準偏差)

疾患/病因	二次調査		対人口百万
	377科実数	4,477科推定	
判明ウイルス性脳炎	27±5名	223±26名	1.8±0.2
水痘・帯状疱疹ウイルス	6±3	54±24	0.44±0.19
風疹ウイルス	6±4	49±26	0.40±0.21
麻疹ウイルス	6±4	46±26	0.37±0.21
インフルエンザウイルス	3±3	28±21	0.23±0.17
ムンプスウイルス	2±2	20±21	0.16±0.17
EBウイルス	0.7±0.6	6±5	0.05±0.04
サイトメガロウイルス	0.3±0.6	3±5	0.02±0.04
ポリオウイルス	0.3±0.6	3±5	0.02±0.04
エコーウイルス	0.3±0.6	3±5	0.02±0.04
ロタウイルス	0.3±0.6	3±5	0.02±0.04
記載なし	1±0	8±1	0.06±0.01

次で有意差があり、ムンプスは平成1年は2年、3年より有意に大きい値を示した。つまり、判明ウイルス性脳炎における各種脳炎の発生数は調査年次で相異がみられた。以上の結果より、病因別脳炎の年間入院患者数および対人口100万あたりの年間有病率の下限値つまり、外来患者および200床未満の病院に入院した患者を除く大病院の入院患者数は、単純ヘルペス脳炎433±126名、日本脳炎20±15名、判明ウイルス性脳炎223±26名、不明ウイルス性脳炎1,136±90名と推定した。なお、不明ウイルス性の一部にはアレルギー性脳炎が含まれている可能性はある。

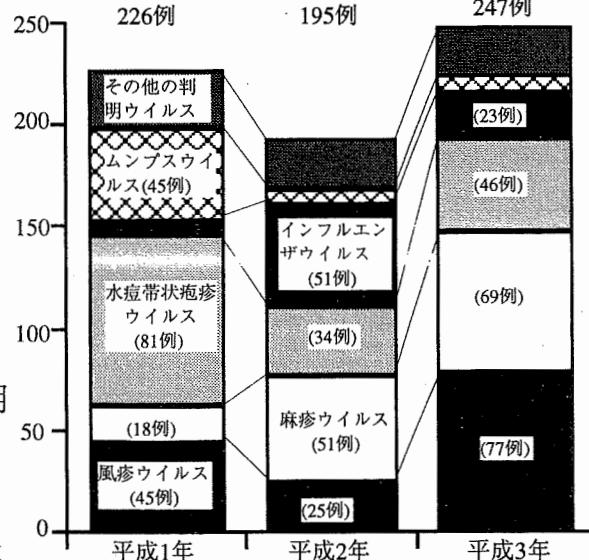
【考察】過去の脳炎の疫学調査では、厚生省患者調査で脳炎、脊髄炎、脳脊髄炎の合計が1,816名との報告¹⁾がある。患者調査は、特定日の調査を基にした時点有病者数の推定である。患者調査はおおまかな頻度推定としては有用だが、診断信頼性に限界があり、またICD分類上、脊髄炎も含まれる。一方、臨床家の知りたいことに診断信頼性の高い年間有病者数と発生数がある。これまで、脳炎のこれら値の報告はない。我々の推定値の特徴は、1年間の期間入院患者数であることと診断信頼性が高いことである。病因別では、単純ヘルペス脳炎は大谷が年間発生数約200名と推定²⁾している。我々の値はこの値より多かった。クロイツフェルト・ヤコブ病は人口動態調査死亡票で年間41.8名³⁾との報告がある。我々の値はこの値に近似していた。

【結語】(1)わが国の200床以上の大病院に年間に脳炎が1,800~2,600(2,200±400)名入院していたと推定した。脳炎の年間有病率の下限値は、人口100万あたり17.7±3.2名と推定した。(2)病因別の脳炎の年間入院患者数(対人口100万あたりの年間有病率)の下限値は、単純ヘルペスウイルス脳炎433±126(3.5±1.0)名、日本脳炎20±15(0.2±0.1)名、判明ウイルス性脳炎223±26(1.8±0.2)名、不明ウイルス性脳炎1,136±90(9.2±0.7)名と推定した。

【文献】

- 1)藤田利治、近藤喜代太郎、金森雅夫: 器質性神経症状を呈する疾患に関する死亡数及び総患者数の推計. 厚生省精神・神経疾患委託研究、精神・神経・筋疾患の頻度、発症要因及び予防に関する研究、平成五年度研究報告書(班長:近藤喜代太郎): 16-22, 1994.
- 2)大谷杉士: HSV脳炎の診断と治療. 臨床医 6: 875-878, 1983.
- 3)高須俊明、西村敏樹: ヤコブ・クロイツフェルト病、既存資料の比較による難病の疫学像II. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班(班長:柳川洋), 平成4年度プロジェクト研究報告書: 1-6, 1993.

図2:判明ウイルス性脳炎の推定入院患者数の年間推移



【指定発言】

単純ヘルペス脳炎
—九州地区での疫学と臨床診断の問題点—

○ 加地正英（久留米大学・医・第一内科）
 庄司紘史（久留米大学・医・第一内科）
 本藤 良（国立公衆衛生院・微生物）

【目的】我々は単純ヘルペス脳炎の疫学と臨床診断について九州・沖縄地区の専門病院に対しアンケート調査を実施した。さらに自験例および依頼検体についてPCR法を含め、その診断・有用性・問題点について検討を加えた。

【方法】疫学調査では、■■■年1月～■■■年1月2月まで間での回答のあった症例(15施設、27例)について臨床病型などについて解析を行った。加えて当教室で単純ヘルペス脳炎と診断された症例および脳炎で診断依頼のあった15例について4種類のプライマー(Protein Kinase, DNA polymerase, Thymidin Kinase, U1₄₄領域)を設定しPCR法により解析を行った。また依頼検体については追跡調査を行い、最終診断とPCRの結果とを総合的に検討した。

【結果】アンケート調査では対人口比0.62/10万あり、また病型ではADEMの症候を示すものもいて、得たは多彩な臨床像が判明した。一方PCR法においては、DNAの検出が異なった結果をまことに臨床TK geneの欠損的や抗体やは床0では高変異を認め、最終診断した15症例中9例で陽性、また我々が診断した15症例中8例で陽性を示した。またプライマーはDNA polymerase, Protein Kinaseの陽性率が高く、U1₄₄領域は比較的低い陽性率であった。

【考察】アンケートからの検討では、今まで考えられていた単純ヘルペス脳炎より多彩な臨床病型が存することし、これがADEM例等はHSVが直接起きたる、ちに障害を起す患者が起されるなど化を認め、診断・治療に問題が出てきた。

診断法ではPCR法が有用であるが、そのプライ

マーにより陽性率が異なり、また施設間でも手技が異なるため統一した検討を行い難い状況である。これらの点をふまえて多施設間での検討を含めた総合的な取り組みが必要であると考えられた。

【結論】九州・沖縄地区の単純ヘルペス脳炎およびその関連疾患の疫学、さらにPCR法の有効性について述べた。今後は診断法の標準化等を行い、神経系の単純ヘルペス感染症の診断を迅速かつ正確に行っていくことが望まれる。

【論文】

1) H Shoji et al: Differentiation of herpes simplex virus 1 and 2 in cerebrospinal fluid of patients with HSV encephalitis and meningitis by stringent hybridization of PCR amplified DNAs.
J Neurol 241:526-530. 1994.

2) M Kaji et al: Survey of herpes simplex virus infections of the central nervous system, including acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. Multiple Sclerosis. (accepted)

脳炎のPCR診断

年	患者	性別	年齢	臨床診断	Primer position			
					PK	DNA P	TK	UI ₄₄
1	M.T.	男	35	BE (HSE)	(+)	(+)	(+)	(-)
2	I.M.	女	38	HSE	(-)	(-)	(-)	(-)
3	I.R.	女	32	HSE	(+)	(+)	(+)	(-)
4	M.S.	女	29	HSE	(+)	(+)	(+)	(-)
5	K.T.	女	39	HSE	(+)	(+)	(+)	(-)
6	H.F.	女	48	HSE	(-)	(-)	(-)	(-)
7	KK.	男	44	LE	(-)	(-)	(-)	(-)
8	M.S.	男	46	E	(-)	(-)	(-)	(-)
9	N.M.	男	42	BE (HSE)	(+)	(+)	(-)	(-)
10	H.Y.	男	44	E	(-)	(-)	(-)	(-)
11	S.E.	男	27	E	(-)	(+)	(+)	(-)
12	Y.K.	男	44	E	(-)	(-)	(-)	(-)
13	N.A.	男	75	HSE	(+)	(+)	(+)	(-)
14	M.K.	男	54	HSE	(+)	(+)	(+)	(+)
15	S.A.	女	36	HSE	(+)	(+)	(+)	(+)

HSE: herpes simplex virus encephalitis LB: limbic encephalitis
E encephalitis BE: brain stem encephalitis

表

一般演題

(A ; A会場, B ; B会場)

アルボウイルス (A 1-3)	P. 41~ 46
風疹, 麻疹 (A 4-6)	P. 47~ 52
インフルエンザウイルス (A 7-8)	P. 53~ 56
パルボ, 水痘帯状ヘルペスウイルス (A 9-10)	P. 57~ 60
単純ヘルペスウイルス (A11-15)	P. 61~ 70
真菌 (B 1-3)	P. 71~ 76
細菌 (B 4-9)	P. 77~ 88
リケッチア, ウィルス [合併症, HHV-6] (B10-13)	P. 89~ 96
ウイルス [合併症, 不明] ; 傍感染 (B14-16)	P. 97~102
感染と免疫 (B17-19)	P. 103~108

日本脳炎のMRI所見

○金 靖子¹⁾、楠原智彦¹⁾、加地正英¹⁾、綾部光芳¹⁾、日野英忠¹⁾、
庄司紘史¹⁾、松石豊次郎²⁾ (¹⁾久留米大学第一内科、²⁾同小児科)

【目的】日本脳炎(JE)のMRI所見は、視床、大脳基底核、脳幹を中心とした病変が指摘され、日本、インドなどからの報告がある。今回、JEのMRI所見のreviewと急性散在性脳脊髄炎(ADEM)との比較検討を加える。

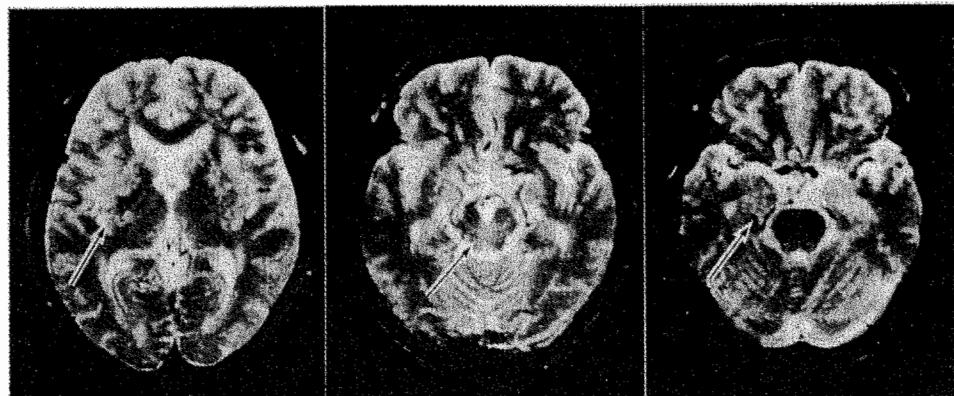
【症例・方法】1987~1993年におけるJE15例、診断はCF、HIなどの血清診断基準による(日本脳炎研究会)。男:女比=8:7、平均年齢61.4歳、死亡例6例、5例では後遺症なし。MRIは島津社、0.5又は1.5T、超伝導、T1、T2強調像、3例でGd studyを実施し、病変分布を検討した。併せて、JEワクチン後ADEM2例、特発性ADEM3例のMRI所見と比較した。

【結果・結論】65歳女性例のMRI像を呈示する。大脳基底核、中脳、海馬に分布し、とくに散在性の基底核病変が注目される(図)。15例のMRI病変分布を示す(表)。大部分のJE例で、脳幹、海馬、視床、大脳基底核、白質に病変を両側に認めた。Gd studyは1例において軽度の造影効果を認めた。興味ある点は、JEワクチン接種後ADEMと視床病変を含め類似性がみられ、散在性基底核病変は特発性ADEMとも共通性がある。

文 献

- Shoji H, et al. Japanese encephalitis in the Kurume region of Japan. CT and MRI findings. J Neurol 236:255-259, 1989.
- Shoji H, et al. Magnetic resonance imaging findings in Japanese encephalitis. J Neuroimaging 4:206-211, 1994
- Misra UK, et al. Radiological and neurophysiological changes in Japanese encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57: 1484-1487, 1994.
- Desai A, et al. Japanese encephalitis virus antigen in the human brain and its topographic distribution. Acta Neuropathol 89:368-373, 1995.
- Ohtaki E, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after Japanese B encephalitis vaccination. Pediatr Neurol 8:137-139, 1992.

MRI T2強調像 40病日



日本脳炎15例におけるMRI病変分布(1987~1993)

症例	年齢/性	発症	検査日	脳幹	海馬	視床	基底核	白質	他
1	75/F	8.10	52病日	+	-	-	+	+	
2	81/F	8.15	48	+	-	#	+	+	
3	61/M	8.10	19	-	-	-	+	+	
4	56/M	8.24	42	#	#	#	#	#	左被殻出血
5	24/M	8.22	37	+	+	+	-	-	
6	50/M	8.23	16	+	+	+	+	+	
7	67/M	8.24	7	+	+	#	+	+	
8	68/F	8.25	12	+	+	+	#	+	左レンズ核 梗塞
9	63/F	8.29	30	+	-	+	#	#	
10	70/F	8.30	12	+	-	+	+	+	
11	66/M	8.15	10	+	-	+	+	+	
12	76/F	9.5	60	+	+	#	#	+	
13	45/F	8.24	38	+	+	+	+	+	
14	58/M	9.3	41	+	+	+	+	-	
15	65/F	8.26	40	+	+	+	#	#	

- = absent ; + = mild to moderate ++ = marked

日本脳炎ウイルス特異的ヒト及びマウスT細胞の解析

○倉根一郎¹、小西英二² (1. 近畿大学・医・細菌学、2. 神戸大学・医・医動物)

目的

T細胞はウイルス感染からの回復に重要な役割をはたしていると考えられる。日本脳炎ウイルス感染におけるウイルス特異的T細胞反応を理解するために、日本脳炎ウイルス感染及び日本脳炎ワクチンの免疫によって誘導されるT細胞反応を解析した。

対象・方法

(1) 対象はタイの日本脳炎患者、及び日本脳炎不活化ワクチンにて免疫された健常アメリカ人及び日本人である。末梢血より Ficoll-Hypaque比重遠心法により末梢血単核球を分離した。

(2) マウスを日本脳炎ウイルス、あるいはワクシニアウイルスやカナリアポックスに日本脳炎ウイルスPrM及びE遺伝子を組み込んだ組み換え体 (NYVAC/JEV及びALVAC/JEV) で免疫した。3-6週後脾臓を摘出し実験に用いた。

(3) ヒト末梢血単核球やマウス脾臓細胞を日本脳炎ウイルスや感染Vero細胞から作製したLysate抗体で刺激しT細胞の増殖を³H-サイミジンのとり込みにより検討した。又T細胞の認識する蛋白やマウスT細胞のCTL活性についても検討した。

結果

1) 日本脳炎ワクチン免疫健常人の末梢血T細胞は日本脳炎ウイルスやCell lysate抗原に対して増殖反応を示した。又これらのT細胞はE蛋白あるいはPrM蛋白を認識した (1)。

2) 日本脳炎患者の末梢血T細胞も日本脳炎ウイルスやLysate抗原に対して増殖反応を示した。

3) ウィルス抗原に反応して増殖するヒトT細胞はCD4+T細胞、CD8+T細胞の両サブセットを含んでいた。

4) 日本脳炎ウイルス、NYVAC/JEV及びALVAC/JEVで免疫されたマウスの脾臓中には日本脳炎ウイルス特異的T細胞が認められた。CD8+T細胞は日本脳炎ウイルス特異的Tキラー活性を有し主にE蛋白を認識した。

考察

ウイルス特異的T細胞はウイルス感染からの回復に重要な役割をはたしていると考えられている。当研究ではヒト及びマウスにおいて、日本脳炎ウイルスの感染及び日本脳炎ワクチンの免疫によってウイ

ルス特異的T細胞が誘導されることが示された。日本脳炎ウイルス感染におけるT細胞の役割に関してはあまり良く解明されていないが、日本脳炎ウイルスで免疫されたマウスのT細胞を移入することにより致死的な日本脳炎ウイルス感染を防ぐことができるという報告があり、おそらくはキラーT細胞がウイルス感染からの回復に重要であろうと考えられる(2)。現在用いられている日本脳炎ワクチンは感染マウスの脳から精製された不活化ワクチンであり、マウス特異的キラーT細胞の誘導はあまり期待できない。その意味でキラーT細胞を誘導するNYVAC/JEVやALVAC/JEVは次の世代の日本脳炎ワクチンとして十分期待できるものである。

結論

ヒト及びマウスいずれにおいても日本脳炎ウイルス特異的CD4+T細胞及びCD8+T細胞の存在が確認された。マウスCD8+細胞はウイルス特異的キラー活性を示した。さらにPrM及びE蛋白がこれらのT細胞に認識されることが示された。今後これらの日本脳炎ウイルス特異的T細胞の認識するエピトープの解析、さらに生体内における役割について研究を進める予定である。

文献

- (1) Konishi, E., Kurane, I., Mason, P. W., Innis, B. L., and Ennis, F. A. 1995. Japanese encephalitis virus-specific proliferative responses of human peripheral blood T lymphocytes. Am. J. Trop. Med. Hyg. 53 : 278-283.
- (2) Matur, A., Arora, K. L., and Chaturvedi, U. C. 1983. Host defence mechanisms against Japanese encephalitis virus infection in mice. J. Gen. Virol. 64 : 805-811.

Murray Valley脳炎ウイルス抗体価の上昇を伴い多巣性の中枢
神経病変を呈した1例

○山下拓史¹⁾、桑井寿雄¹⁾、郡山達男¹⁾、五十嵐章²⁾、中村重信¹⁾

(¹⁾広島大学・医・第三内科、²⁾長崎大学・熱帯医学研究所)

症 例

患者：24歳、女性。

主訴：意識障害、左片麻痺、左顔面神経麻痺、左視力障害

現病歴：[REDACTED]年7月からオーストラリアに渡り、各地を旅行していた。[REDACTED]年3月29日、ひどく蚊に刺された。5月10日、下痢と発熱が出現した。下痢は軽快したが、発熱は続いていた。5月19日意識障害が出現し、傾眠状態となり、ケアンズ(オーストラリア北部)の病院に入院した。頭部CTでは、右基底核に低吸収域を認めた。髄液検査では単核球が51/ μ lと増加していた。単純ヘルペス脳炎を疑われ、アシクロビルの投与を受けたが意識障害は改善しなかった。5月23日頃までは、自分で家族に電話をすることができたが、その後、意識障害は増悪した。5月31日、空路で当科に担送入院した。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症：身長157cm、体重48kg、体温36.7℃。脈拍72/min、整。血圧は110/72mmHg。頸部、胸腹部は異常なし。神経学的所見では、意識は不清明で傾眠状態であった。近時記憶と見当識の障害があった。項部硬直、Kernig徵候など髄膜刺激症状はなかった。右眼が全盲であった。Parinaud徵候、右側方注視麻痺、左顔面神経麻痺、構音障害を認めた。筋力は左上下肢で低下していた。下頸反射と左下肢深部反射が亢進し、足クローヌスが両側陽性で、左Babinski反射が陽性であった。左上肢の温度覚と振動覚の低下を認めた。発汗が下半身でやや低下していた。

入院時検査所見：末梢血では白血球が10500/mm³と増加していた。血液生化学的検査は異常なし。血清学的検査ではCRPが僅かに上昇していたが、IgG、IgA、IgMの上昇はみられなかつた。髄液検査では初圧110mmH₂Oと正常、単核球17/ μ lで、蛋白58mg/dlと上昇していた。IgG indexは0.6、細菌、真菌、結核菌培養は陰性で、細胞診では悪性所見はなし。血清および髄液ウイルス抗体価を単純ヘルペス、帯状疱疹ヘルペス、日本脳炎、サイトメガロウイルスなどで検索したがいずれも陰性であった。脳波では徐波の混入を認めた。聴性脳幹反応は異常なし。短潜時体性感覚誘発電位では左刺激でN13-N20潜時の延長を認めた。頭部MRIでは右視床の外側、被殼、内包後脚にT1強調画像で低信号と等信号のモザイク、T2強調画像で高信号病変を認めた。また、両視神経、橋上部、延髓上部にガドリニウム造影で増強される多巣性の病変を

認めた。Murray Valley脳炎ウイルス抗体価（Ig M-capture ELISA）は血清および髄液でP/N比は上昇していた。

経過：単純ヘルペス脳炎の可能性も考えてアシクロビル、グリセオールの投与を行ったが、意識状態は更に増悪した。炎症性脳症の疑いのもとにステロイドバルス療法後、プレドニゾロン100mg/日の投与を開始したところ、症状は劇的に改善した。顔面神経麻痺、眼球運動障害は軽快し、左上下肢の筋力低下も改善し、歩行が可能になった。MRIを再検したところ病変は縮小した。しかし、意識レベルの変動がみられたため、TRHを投与したところ改善した。

考 察

Murray Valley脳炎は蚊媒介性のflaviウイルス科に属するMurray Valley脳炎ウイルス感染によって発症する。Murray Valley脳炎は、オーストラリア北部からニューギニアにかけてみられ、夏期に流行する。Murray Valley脳炎ウイルスはWest-Nile subgroupに分類され、日本脳炎ウイルス、St. Louis脳炎ウイルスなどがこれに含まれる^{1) 2)}。本症例は血液および髄液でMurray Valley脳炎ウイルス抗体価の上昇を認め、ウイルスの地理的分布からみてもMurray Valley脳炎ウイルスに感染したと考えられた。特に髄液でも本ウイルスに対するIgM抗体が陽性を示していることは、中枢神経系における本ウイルスの増殖を強く示唆していた。Murray Valley脳炎は他の様々な脳炎と区別できる特徴的な症状や所見はないが³⁾、本症例は髄膜刺激症状が陰性である点、髄液の異常所見が乏しい点、中枢神経病変に著明な非対称性を認める点などを考慮するとMurray Valley脳炎にしては全体像が非典型的であると思われた。

結 論

Murray Valley脳炎は国内ではまだ報告がないが、脳炎の患者を診た時に、患者がオーストラリアやニューギニアに旅行したことがあれば、鑑別診断としてMurray Valley脳炎を考える必要があると思われた。

文 献

1. Wright AE, Anderson S, Stanley NF, et al. A preliminary investigation of the ecology of arboviruses in the Derby area of the Kimberley region, western Australia. Aust J Exp Biol Med Sci 1981; 59: 357-367.
2. Marshall ID. Murray Valley and Kunji encephalitis. In: Monath TP eds. The arboviruses: epidemiology and ecology. Vol III. Boca Raton: CRC Press Inc, 1988: 151-189.
3. Bennet NMCK. Murray Valley encephalitis, 1974. Clinical features. Med J Aust 1976; 2: 446-450.

30歳代発症の進行性風疹脳炎が疑われた1例

○川田純也、白川知泰、小笠原智子、吉岡 亮、酒井宏一郎、廣瀬源二郎（金沢医科大学・神経内科）

【症例】52歳女性、主訴は進行するふらつきと幻覚・被害関係妄想。現病歴では、成長歴に特記すべきものなし。学歴は中卒で、卒業後は銭湯の手伝いや、看護助手などをしていた。37歳頃より動作時の両上肢のふるえを他人から指摘された。その後歩行障害も出現し、某医で脊髄小脳変性症と診断された。40歳代半ばより幻覚・被害関係妄想が出現し精神科に長期入院していたことがあることがある。症状は数年の経過で進行し、47歳時より独歩不能となつたため入院生活をしてきたが、同室者といざこざを起こすことが多く医療機関を転々としていた。今回、精査目的で当科に入院となった。既往歴では口腔内、外陰部潰瘍や、関節炎、不明熱の既往はない。風疹の罹患歴は不明。家族歴では、妊娠中に母親が風疹に罹患したかどうかは不明である。神経・精神疾患の既往なし。理学的には身長146cm、体重46kg、栄養状態良好。皮膚は正常で、心雜音や肝・脾腫なし。神経学的には意識は清明、髄膜刺激徵候軽度陽性、構語障害あり。長谷川式痴呆scaleでは28点で、WAISは全検査69、言語性73、動作性70であった。脳神経では視力、視野はほぼ保たれており眼底は正常、眼球運動では主に下眼瞼向き眼振がみられ頭位で変動し、一時 opsoclonus も認めた。聴力も正常。運動系では全身に著明な動作性 myoclonus と躯幹失調がみられた。知覚系は正常、深部反射は減弱傾向を示し Babinski 徵候は陽性。一般血液検査は正常で栄養不良なし。炎症反応陰性、抗核抗体陰性、白血球中 β -galactosidase 活性は正常。髄液検査では、初圧160mmH₂O、細胞数76/mm³、単核球70%、多核球6%、蛋白198mg/dl、IgG 131mg/dl、糖87mg/dl、oligoclonal IgG band陽性。血清ならびに髄液中の風疹ウイルス抗体価が、3200倍以上(EIA法)、64倍(HI法)と高値を示した。その後約5年の経過で、髄液の細胞增多、蛋白增多ならびに、髄液・血清の風疹ウイルス抗体価の高値はほとんど変化せずに持続している。髄液のウイルス培養は陰性。髄液からの風疹ウイルスcDNAのPCR法による検索は陰性であった。頭部CT、MRIでは、小脳・脳幹を中心とした著明な萎縮と第四脳室の著しい拡大が認められた。内視鏡による小腸粘膜生検では異常はみられなかった。

【考察】1974年にLebonとLyonによる12歳の少年例を皮切りに、

風疹ウイルスの中枢神経系への感染が、遅発性におこる病態を progressive rubella panencephalitis(進行性風疹脳炎)として報告されるようになった。これは先天性、もしくは生後間もなく風疹ウイルスに感染し、それから8年から最長19年の潜伏の後に知能障害、運動障害、seizure や myoclonus など出現し、徐々に進行する慢性脳炎である。髄液検査では中等度の細胞增多と蛋白增多がみられ、oligoclonal IgG band は陽性で、髄液・血清の風疹ウイルス抗体価は高値を示す。本例を進行性風疹脳炎と診断する上では、発症年齢が高齢であること、周産期における風疹の感染の既往がはっきりしないことが問題である。症候学的には Abe らも myoclonus を呈した本症を報告しており、症候学的ならびに検査所見も合わせれば合致する点も多い。5年以上にわたる髄液・血清の風疹ウイルス抗体の高値からは、風疹ウイルスが、中枢神経系に持続的に感染し、症状の発生に何らかの形で関与していると考えられた。

【結語】発症年齢が30歳代半ばと高いが、症候学には慢性に経過する脳炎であり、風疹ウイルスの中枢神経系で持続的感染から、進行性風疹脳炎との類似の病態が示唆された。

【文献】

1. Abe T et al.: Myoclonus in a case of suspected progressive rubella panencephalitis. Arch Neurol 40: 98, 1983
2. Lebon P and Lyon G.: Non-congenital rubella encephalitis. Lancet 2: 468, 1974
3. Wolinsky J.: Progressive rubella panencephalitis. Handbook of Clinical Neurology, Vol.12, pp.405, 1989, Elisevier Science Publisher, Amsterdam

IgG抗体Avidity測定による麻疹ウイルス感染症の解析

○成田 光生¹⁾, 松園 嘉裕²⁾, 富樫 武弘³⁾.

1) 札幌鉄道病院 北大医学部 小児科, 2) 札幌 帯南病院 小児科,

3) 市立札幌病院 小児科.

【目的】Avidityは機能的親和性と訳され、IgG抗体の成熟度を示すものである。初感染後早期に產生されたIgG抗体はavidityが低く、時間の経過に従いavidityは高くなる。本研究においては、多様な麻疹ウイルス感染症について血清及び脳脊髄液中IgGのavidityを検討し、麻疹ウイルス感染症の解析におけるavidity測定の意義を解析することを目的とする。

【方法】麻疹ウイルス特異抗体は、エンザイグノスト麻疹IgM及びIgG測定キット(Behringwerke)を用い、IgMについては解説書の指示どおりに測定した。IgGについては検体を並立し、一方はキット添付の通常の洗浄液を用いて解説書の指示どおりに吸光度を測定し、抗体価を計算した。もう一方は洗浄液に尿素を加えて8M濃度とし、5分間2回の洗浄を行ない吸光度を測定した。後者の前者に対する吸光度の比をavidityとした。

【結果】1. ワクチン接種歴無く定型的な麻疹の経過を示した7例、免疫抑制状態にあり、気管支炎を合併、最終的に進行性の呼吸不全にて死亡した1例、麻疹の経過中に急性脳炎を合併した8例、合計16例においては、発熱出現後最高38日目までに血清IgGのavidityは20%台までの上昇にとどまった。一方、SSPE患者血清では全例において70%台以上の高いavidityが観察された。2. 1歳6か月時にワクチン接種を受けたがコブリック斑を伴う定型的な麻疹の経過をたどり、臨床的にprimary vaccine failure、以下PVF、と考えられた1例では、IgMは陽性であったが、IgG抗体価も発疹第8日には52,700倍、avidityも40%まで上昇し、二次性応答を示唆していた。一方、1歳6か月時に生ワクチンの接種を受け、臨床的にはコブリック斑を伴わず、secondary vaccine failure、以下SVF、と考えられた2例においては、avidityは病初期にすでに70%を越えており、二次性の応答を示した。3. 不活化ワクチンによる非定型麻疹とされた症例ではavidityは45%で、SVFとは異なり、70%までには達していなかった。

4. 定型的麻疹の経過中、発疹出現から15日以内に急性脳炎を合併した8症例ではいずれも脳脊髄液中に麻疹特異的IgGは検出されなかつた。5. SVFに脳炎を合併した1症例においては、脳脊髄液においても、麻疹特異的IgGが検出され、またこのavidityは血清に比較して明らかに低値であった。この抗体価は時間の経過とともに著明に減少し、同時にavidityも明らかに低下した。血清IgGのavidityにも低下傾向が観察された。6. SSPEでは、全例において脳脊髄液中にも麻疹特異的IgGが高値で検出された。そのavidityを同時期に得られた血清と比較すると、脳脊髄液IgGのavidityはいずれも血清IgGのavidityの値の40から75%と低値であった。

【考察】1. 市販のELISAキット及び8M尿素を用いたavidity測定系の妥当性について検討した結果、以前の報告により一般にウイルス感染症においてavidityが低いと予測された初感染急性期においては麻疹ウイ

ルスについてもavidityが30%を越えなかつたこと、他方、高値が予測されたSSPE患者血清においては70%台以上のavidityが観察されたことから、本測定系により得られたavidityの値は信頼性の有るものと判断した。本法はPCR法などと異なり特殊な技術や熟練を必要とせず、ELISAが実施可能な施設であればどこででも行なえる利点があり、実用性の高い検査法であると考えられた。2. 最近の感度の高い測定キットの開発に伴い、麻疹に限らず他のウイルスについても IgMは再感染あるいは再活性化においても検出されることが明らかになっている。この点今回の研究においても、臨床的に明らかにSVFと考えられる症例でIgMが検出され、一方avidityは病初期から高値を示したことから、avidity測定はIgMの検出より確実に、初感染を判定し得る手段であると考えられた。3. Vaccine failure症例の解析では、臨床的にPVFと考えられた症例において、avidity検索の結果はSVFを示唆するものであった。今後のワクチン戦略を検討するにあたってPVFとSVFを明確に区別することは重要な問題であり、この点に関してavidity測定は貴重な資料を提供するものと期待される。4. 非定型麻疹においてavidity測定の結果は二次性の応答と考えられるものの(45%)、SVF(>70%)とも異なるものであった。不活化か、あるいは弱毒化かの、ワクチン抗原の質的差異によるものと推測される。5. 他のウイルスも含めて通常観察し得る比較的短期間に avidityの減少が観察された症例は現在まで報告されていない。また通常の急性脳炎においては原則として、脳脊髄液中に麻疹ウイルス特異的IgGは検出されないとされ、本研究においても検索された8例では検出されなかった。これらの点から、血清、脳脊髄液両者で麻疹ウイルス特異的IgGが検出され、しかもそのavidityが短期間に減少した1症例は極めて例外的な症例と考えられる。本例は通常軽症に経過すると考えられているSVFとしても例外的であり、これら一連の例外的現象の原因として、麻疹ウイルス特異的抗体反応の異常も推測される。

6. SSPE患者においては、脳脊髄液中に麻疹ウイルス特異的IgGが検出されたが、いずれの例においてもそのavidityは、同時に得られた血清のそれと比較して明らかに低値を示していた。血中から脳脊髄液中へ移行することのみで、抗体自体の性状まで変化することは考えにくいことから、この脳脊髄液中抗体が血清のものとは別物であること、すなわち髄腔内で独立して產生されたものであることが推測される。必ずしも頻度の高い現象ではないとしても、脳脊髄液中に麻疹ウイルス特異的IgGが検出された場合には、それが血清からの移行であるか、髄腔内で產生されたものであるかをそのavidityを測定することにより、従来のIgG indexなどの間接的方法に比較して、より直接的に判定し得る可能性が示された。一方、SVF症例においてはこの脳脊髄液中抗体が短期間のうちにほぼ消失し、avidityも減少したのに対し、SSPEにおいてはこの抗体価およびavidityは年余にわたり維持されていた。これはSVF症例における一過性の抗原刺激とSSPEにおける持続的な抗原刺激との差異を反映しているものと推測される。

【文 献】Mitsuo Narita, et al. Immunoglobulin G avidity testing in serum and cerebrospinal fluid for analysis of measles virus infection. Clin Diagn Lab Immunol 1996(in press).

髓液から麻疹ウイルス遺伝子が検出された難治性てんかん患者の臨床像とその遺伝子解析

○河島尚志，森孝之*，宮島祐，武隈孝治，星加明徳
(東京医科大学・小児科) (北里研究所・ウイルス部*)

目的：近年遺伝子工学的手法により、難治性けいれんとウイルスとの関連が報告されつつある¹⁾。麻疹ウイルスはSSPEなど持続感染をおこすウイルスであるが、今まで難治性てんかん患者での検索や報告は認めていない。今回難治性てんかん患者の髓液中の麻疹ウイルスの検索をRT-PCR法により行い、進行性経過を伴う難治性てんかん2例で検出できたので報告する。

対象と方法：なんらかの器質的疾患が疑われる潜伏性の難治性てんかん患者7例の髓液を対象とした。内訳はLennox-Gastaut症候群2例、麻疹罹患後てんかん発症患者1例、麻疹脳炎後小脳失調患者1例、持続性脳炎が疑われているてんかん患者1例、脳炎後知的退行をともなうてんかん患者1例、前頭葉てんかん1例である。このうち持続性脳炎が疑われているてんかん患者は東京女子医大の小国先生より検体の分与を受けた。またこれらの対象のうち麻疹罹患歴のない5例は麻疹ワクチンの接種を受けており、自然麻疹の既往はない。

RT-PCRの方法は、髓液と一部の検体ではFicoll-paqueで精製した末梢血単核球からもguanidium-thiocyanateを用いてRNAを抽出し、H regionではMMLVをF regionではAMVでcDNAを特異的primerを用い作成した。PCRの条件はすでに発表した方法によった²⁾。H regionのRT-PCRに用いたprimerはF regionの末端からcDNAを作成し、first PCRでH領域8106番から8701番の594bpを増幅し、ついで8369番から8701番までの331bpをseminenested PCRを行った。FregionのRT-PCRに用いたprimerは、M regionのcoding regionの末端領域からcDNAを作成し、4777番から5611番でfirst PCRを行い、Fのnon-coding regionからcoding regionにかけての5304番から5485番にかけて180bpをsecond PCRを行った。用いたprimerはAIKC株を元に作成した。検出したPCR産物はM13のuniversal配列を5'端につけたprimerでdirect sequencingを行った。

結果：脳炎後知的退行を伴った進行性経過を伴うてんかん患者の髓液からH regionの遺伝子が検出された。塩基配列をワクチン株の同一部位と比較すると、331塩基の内、7塩基(2.1%)が異なっていた。患児の塩基配列のVirus Researchにpublishされた野生株のchronological studyの結果³⁾と比較したところ、患児の塩基配列は1985年から1989年の野生株に属していた。これらの結果から患児からとれた麻疹ウイルスはワクチン株でなく野生株と考えられた。

F region の検索では髄液及び末梢血単核球で検索した。進行性経過を伴うてんかん患者 (H region の遺伝子が検出されたものと同一症例) の末梢血単核球、および持続性脳炎が疑われているてんかん患者の髄液および末梢血単核球から麻疹ウイルスが検出された。髄液から検出された検体の塩基配列は野生株やワクチン株と比較検討すると、88年以降の野生株に認められるワクチン株との違い、つまり C から T への変異や Fregion の開始コドンの ATG の A から G への変異はてんかん患者から検出したものには認めず、ワクチン株とは 1 ~ 2 カ所変異を認めるのみで、ワクチン株と考えられた。

この検出できた F region の塩基配列を麻疹脳炎および SSPE 患者の同一部位の塩基配列を比較した。てんかん患者の末梢血単核球ならびに髄液から検出された F region の塩基配列は SSPE や麻疹脳炎患者からとれた F region と特に共通性は認めなかった。

髄液から麻疹ウイルスが検出された 2 例はともに男児例で 1 歳の時点でのワクチンを接種し、その後自然麻疹の既往は認めない。発病は両者とも 6 歳で、それまでの発達歴に異常はない。一例は意識障害を伴い髄液中の総蛋白濃度が上昇し、脳炎と診断され、一時改善し、1 ヶ月後より部分発作の重積や強直発作、ミオクローヌスをおこし、徐々に知的退行を認めた。もう一例は左顔面の twitching で発症し、その後部分発作重積状態になっていた。両者とも各種抗てんかん薬に抵抗性で、てんかん発作のコントロールはできず、進行性の経過を示し、一例は脳の部分切除を受け、病理学的には non-specific astrocytosis であった。

麻疹ウイルスに対する抗体価は血清中の HI 抗体価が一例でやや高値を示したが、髄液中では麻疹抗体価およびオリゴクローナルバンドはともに陰性であった。

考察：難治性てんかん患者の髄液から麻疹ウイルスが検出されたことと、患児での病因とのかかわりは不明であるが、調べたワクチン歴や自然麻疹の既往がある他の対象患者で全例が髄液中から検出できなかつたことから、陽性であった患児 2 例の免疫異常が推測される。今後は症例を増やし、さらに M 等の他の region まで検索を広げること、また患児での免疫能をチェックが必要と考える。

参考文献：

- 1) Power C. Lancet 1990; 336: 1282-84
- 2) Mori T. Biologicals 1994; 22: 179-85
- 3) Nakayama T et al. Virus Research 1995; 35: 1-16

インフルエンザウイルス A 型 B 型混合感染による重篤な壊死性筋炎

田村英二、国分裕司、新保暁、水谷智彦、高須俊明（日大板橋病院・神経内科）

症例：Y.T. 16 歳、男性

主訴：発熱、全身の筋肉痛、筋力低下、全身の腫脹

現病歴：■年1月1日 37.8 ℃の発熱。感冒様症状はなし。

1月 3日 両下腿前面の筋肉痛。感冒薬を内服するも熱は更に上昇。

1月中旬、両側大腿部の筋肉痛および歩行困難。

1月 20日 両上肢遠位の筋肉痛。その後、四肢が腫脹し、筋力が低下したため、30日 T 病院に入院。38-39℃の発熱が持続。抗生素、γ-グロブリン製剤投与およびNSAID 内服にても症状は改善せず、軽度の嚥下障害、起立歩行不能となった。

2月 14日 当院第一内科に転院。17日 神経内科と兼科、右三角筋の筋生検。

家族歴・生活歴・既往歴：特記事項なし。

一般理学的所見（神経内科兼科時所見）；臥床状態、体温 38.5 ℃、血圧 146 / 98、脈拍 104 / 分 不整、呼吸 20 / 分 整、リンパ節触知せず。心雜音なし。著明な自発痛および把握痛を伴う四肢筋の腫脹。肥満、全身の浮腫、四肢の関節痛。両下肢に結節性紅斑。

神経学的所見；意識清明。

脳神経系；顔面筋と胸鎖乳突筋筋力の軽度の低下と軽度の嚥下障害。四肢筋力（正常=5）；首前屈 3、三角筋 3+/3+、上腕二頭筋 3/3、上腕三頭筋 4+/4+、手根伸筋群 3/3、母指対立筋 5-/5-、小指対立筋 5-/5-、背側骨間筋 3/3、腸腰筋 3/3、大腿四頭筋 5-/4、前脛骨筋 4/4、下腿三頭筋 5-/5-。

反射；腱反射は軽度低下、病的反射は陰性。

協調運動と起立；精査不能。知覚；痛覚・触覚・振動覚・関節位置覚は正常。

検査所見：尿一般；混濁、pH 6.0、比重 1.020、蛋白±、糖一、潜血+、ケトン±。血算；WBC 14100 (Atypical lymph 0.5)、RBC 423 万、Hb 12.6、Ht 37%、Plt 37.5 万。生化学；GOT 302、GPT 61、LDH 2740、ALP 106、g-GTP 17、ChE 261、CPK 7315 (MM 92.1%, MB 7.9%)、myoglobin 1400、BUN 12.9、Cr 0.6、Na 140、K 4.1、Cl 102、Ca 7.4、P 2.8、ESR/h 48、CRP 9.3、T3 0.35ng/ml、T4 7.8 μg/dl、TSH 3.08 μIU/ml、TP 6.0、IgG1330、IgA 392、IgM 112、C3 57、C4 33、CH50 44.1。抗核抗体・LE 細胞・ガラス板法・TPHA 陰性。HBsAg (-)・HCVAb (-)、TAT 複合体 58.7。

心電図；洞頻脈、V1 から V3 に陰性 T 波。胸部単純 X 線 (2/16)・胸部 CT (2/20)；軽度心拡大あり。

針筋電図；(左三角筋、上腕二頭筋、前脛骨筋、大腿四頭筋) short duration、polyphasic、low amplitude MUP、早期干渉を認め、筋原性の変化。

インフルエンザ抗体価は A/秋田/1/94 (H3N2) は 256 倍 (2月 21 日) から 1024 倍 (3月 7 日) に B/三重/1/93 は両日とも 2048 倍と高値であった。

筋生検では、リンパ球優位の細胞浸潤と筋線維の壊死を認めた。電顕像では筋線維の変性、壊死に加え、血管内皮の異常を認めた。筋線維膜下に多数の微細粒子を認め、ウイルス性筋炎に合致する所見であった。プレドニゾロンに反応し、筋肉痛、炎症反応、CPK 高値は劇的に改善し、筋力は徐々に回復した。

まとめ；16歳男性、発熱で発症し、亜急性の経過で高熱、全身の激しい筋肉痛、全身の筋肉の高度の腫脹、CPK とミオグブリンの著増を呈した症例を呈示した。筋生検の光顕像では、リンパ球優位の細胞浸潤と筋線維の壊死を認め、壊死性筋炎の所見を呈した。電顕像は従来のウイルス筋炎に合致する所見であり、それ以外に、血管内皮の異常が認められた。インフルエンザ A型 (秋田 1/94) 抗体価が経時に上昇し、B型 (三重 1/93) の抗体価は持続的に上昇し、インフルエンザ A型、B型混合感染による筋炎と診断した。

結論；インフルエンザ A型、B型混合感染による筋炎は今まで報告がなく、本例が最初と考えられた。

髄液中にウイルスゲノムの存在を証明したインフルエンザ脳脊髄膜炎の1例
 一髄液中ウイルスゲノムの証明一

○松原和樹¹⁾、内山浩志¹⁾、堀田秀樹¹⁾、岡部信彦¹⁾、赤塚順一¹⁾
 前川喜平¹⁾、根路銘令子²⁾、根路銘国明²⁾

1) 東京慈恵会医科大学病院小児科、2) 国立予研ウイルス1部

目的：■■■年の冬から■■■年の春にかけて全国的にインフルエンザ様疾患が流行した。そのなかで、我々はインフルエンザによる中枢神経合併症例を経験しPCR法によって咽頭拭い液および髄液中にインフルエンザウイルスゲノムを検出したのでここに報告する。

症例：13才、女児。主訴：意識障害。既往歴、家族歴：特別なものはない。現病歴：■■■年2月18日より微熱を認めた。その後微熱は続くものの、全身状態には特に問題はなかった。2月25日より高熱が出現し、頭痛、恶心を訴えるようになった。2月26日38-39°C台の高熱は続き、時折、見当識障害を認めた。2月27日突然のうなり声とともに全身性間代性痙攣を認めた。痙攣は数分で消失したが、意識障害が持続したため発熱の出現より3日目に当科に入院した。入院時現症：意識レベル、200/Japan Coma Scale,B3V2E1/Glasgow Coma Scale、体温：38.1°C、血圧：136/96、呼吸数：20回/分、脈拍：120回/分、瞳孔は左右差なく、対光反射も正常であった。また、眼底所見も異常を認めなかった。頸部硬直はなく、病的反射など他の神経学的異常は認められず、筋萎縮もなかった。入院時検査所見：末梢血液検査、一般生化学では特に異常を認めず、炎症反応も陰性であった。髄液検査では細胞数157/3(N:L=0:157)蛋白77mg/dl、糖90mg/dlであった。CTでは入院時、特に異常を認めなかった。インフルエンザウイルス特異的抗体（HI）また、その他のウイルス特異的抗体では有意に上昇するものは認めなかった。急性期に得られた髄液及び咽頭拭い液よりPCR法でインフルエンザAウイルスゲノムを確認でき、A型インフルエンザ脳脊髄膜炎と確定診断した。入院後経過：入院後経過を図1に示す。急性脳炎としての治療を開始した。意識障害は入院2日目になりようやく回復傾向をみせ、記憶喪失、歩行障害の回復には5日間も要した。意識の回復とともに左手の痺れ感を訴えたが症状として後遺症を残すことなく回復した。PCR法：症例の髄液よりPCR法で検出されたウイルスゲノムについて図2に示す。Mは遺伝子の分子マーカーでJは症例の急性期に得られた髄液、H3は1994-1995年のワクチン株であるA/北九州/159/93(H3N2),H1は同じくA/山形/32/89(H1N1),Bは同じくB/三重/1/93である。PCR法に関しては根路銘らの方法に従い行った。すなわちインフルエンザ Nucleoprotein gene に対するPrimerで反応させ、Primerの領域は

200-215 baseの部分で95°C 1分間、55°C 2分間35 cycleで行った。その結果、サンプルJにはインフルエンザA(H3及びH1)に対応するバンドみられ、A型インフルエンザのゲノムが存在していることが明らかとなった。その根拠はホンコン型のH3とロシア型のH1 Nucleoprotein に相当する領域に分子サイズ700 塩基の Nucleoprotein DNA が合成されていることによる。この Nucleoprotein geneを探知する primer はB型ウイルスのDNAを合成していなかったからである。また、本例の咽頭拭い液からもA型インフルエンザが同じくPCR法で確認された。考察、結論：平成6年11月の予防接種法の改正により、インフルエンザワクチン接種はこれまでの義務的接種から任意接種に切り替えられ、インフルエンザワクチンの摂取率は年々低下傾向にあるのは事実である。インフルエンザの経過中には神経合併症の他にも重篤な合併症の出現があることが知られており、また、インフルエンザ流行期には肺炎などによる超過死亡現象がみられることを銘記しておかねばならない。改良が重ねられているワクチンの1つではあるが、インフルエンザワクチンに対してはその効果と判定方法、副反応の発生、接種方法と対象、などには様々な議論、批判が多く、ことに我が国では一般に否定的に捕らわれることが多いのが現状である。しかし、感染の阻止ということについては十分な期待はできないものの、多くの合併症や重篤な病態に陥ることを防ぎ、流行時の死亡患者を少なくするためににはインフルエンザワクチンの意義は高いものと我々は考えている。インフルエンザを予防する有効な手段はこれといって他にはない現在、ワクチンの重要性を広く一般に再認識してもらう必要性があるのでなかろうかと我々は考えている。

	2/18	▽入院 2/27	3/6	3/17
PAPM/BP				
Aciclovir				
Lidocaine				
Glycool				
Dexamethazone				
γ-globulin				
意識障害				
発熱				
鰓液細胞数				
ウイルス抗体価(HI)				
Flu-A-H3N2				
H1N1				
B				
	157/3	140/3	52/3	
	256	256	256	
	128	128	128	
	256	256	256	

図1 臨床経過表

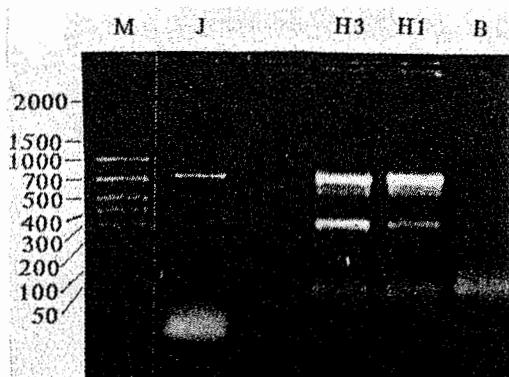


図2 PCR法による髄液の解析結果

ヒトパルボウイルスB19感染に伴った脳症の3例

○要藤裕孝、長谷山圭司、沼崎啓、堤裕幸、中田修二、若井周治、
館延忠、加藤静恵、工藤亨、千葉峻三
(札幌医科大学・医・小児科)

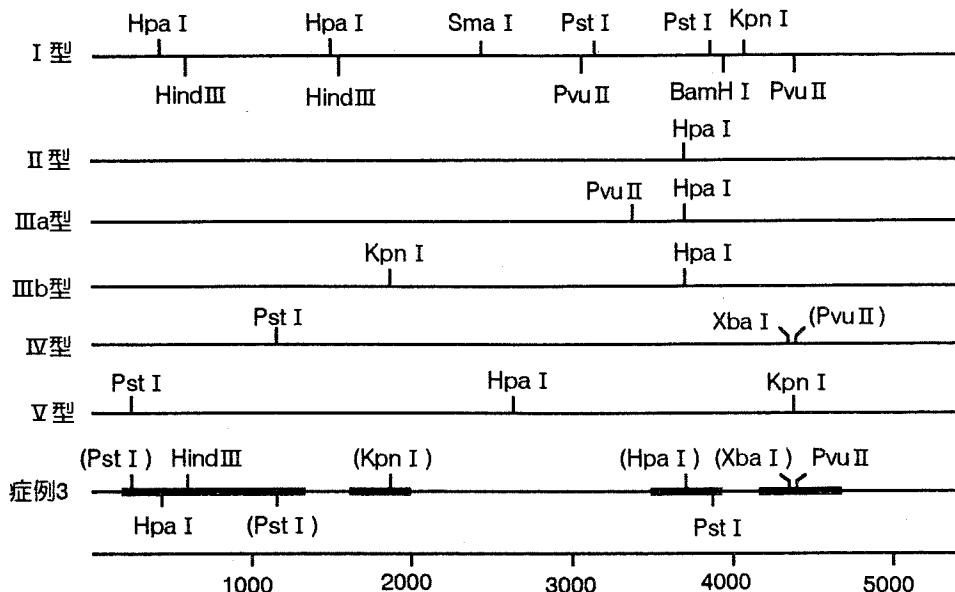
【目的】ヒトパルボウイルスB19(以下B19)は、小児の伝染性紅斑、慢性溶血性貧血患者のAplastic Crisis、免疫不全患者の慢性骨髓不全、妊婦への感染による胎児水腫、成人の関節炎など多彩な疾患の原因となることが知られている^{1,2,3}。今回、脳炎様症状を認めた患者の血清および髄液よりB19DNAを検出した3症例を報告する。

【症例】症例1：4歳男児。■年3月3日より39℃台の発熱および頭痛を、3月5日に両上肢のけいれんを認めた。腰椎穿刺の結果は細胞数1/3μl、糖75mg/dl、蛋白3mg/dlであった。5日後、顔面、下肢に典型的な伝染性紅斑様皮疹が出現した。症例2：Prader-Willi症候群の4歳男児。感冒様症状が1週間続いた後、■年3月6日、意識障害、全身脱力、チアノーゼ、眼球固定の状態で発見された。腰椎穿刺の結果は細胞数13/3μl、糖126mg/dl、蛋白12mg/dlであった。紅斑の出現はみられず、低酸素性脳障害によると思われる痙攣性四肢麻痺が軽度残存した。症例3⁴：5歳男児。■年6月19日、37℃台の発熱、嘔吐、振戦、間代性けいれんを認めた。呼びかけに対する反応が鈍く、傾眠傾向がみられた。生化学検査にてGOT 1806IU/l、GPT 993IU/l、LDH 2033IU/lと肝機能障害を認めた。血中アンモニアは、30μg/dlと正常範囲であった。髄液検査では細胞数增多は認めず、糖およびタンパクも正常範囲であった。6月21日、意識状態はほぼ正常に戻った。6月22日、検血一般検査にて、白血球1900/μl、ヘモグロビン11.4g/dl、血小板10.6万/μlと軽度の血球減少を認めた。A型・B型・C型肝炎、サイトメガロウイルス、EBウイルスの検査はいずれも陰性であった。意識が清明になった後、脳波および頭部CTを施行したが、いずれも正常であった。肝機能は約2週間後、正常値となった。経過中、紅斑の出現はみられなかった。

	B19 IgM		B19 IgG		B19 DNA	
	血清	髄液	血清	髄液	血清	髄液
症例1	+	-	+	-	+	+
症例2	+	-	+	-	+	+
症例3	+	-	+	-	+	+

J. Moriらは、13種類の6塩基認識制限酵素を用いて、B19DNAを大きく4つのグループに分類した。図にI型からIV型までの違いを示す。()内は、切断できないことを意味する。I型と他の型の相違は、図に示すように、Hpa I、Pvu II、Kpn I、Pst I、Xba Iの5種類の制限酵素により区別することが可能である。最近、梅根・布上は脳炎様症状を伴った3症例のうち、1983年および1988年の2例について、これまでと異なる新しい切断タイプとしてIV型を提唱し、また残る1991年の1症例はII型であったと報告した⁵。今回、症例3についてのみ簡易的な方法により検討を行った。症例3の太線で示した4ヶ所をPCRにより増幅し、そのPCR産物を先ほどあげた5種類の制限酵

素により切斷した。今回の検討では、症例3の株は梅根・布上の提唱したⅣ型とも、1991年のⅡ型とも異なり、Ⅰ型に近似した切断パターンであった。



【考案】伝染性紅斑に伴う、脳炎、脳症は1970年に最初の報告がみられるが、B19ウイルスが伝染性紅斑の原因とわかったのは、1984年と比較的最近であり、それ以後、B19感染に中枢神経系障害を伴った症例の報告が少しずつみられるようになってきた⁴。3例とも明らかな細胞增多や蛋白增多を認めないものの、中枢神経障害におけるB19感染の関与が示唆された。中枢神経障害がB19の直接障害によるものか、あるいは免疫学的機序などによる二次的な反応によるものかは今後の検討する必要があると考えられた。なお、今回報告した3例は [] 年と [] 年に発症しており、この時期は北海道における伝染性紅斑の流行期であった。

【結論】1. 3症例すべてにおいて、髄液中にB19DNAが検出された。
2. 痉攣、眼球固視、意識障害等の脳炎様症状を認めたが、髄液中に明らかな細胞增多、蛋白増加はみられなかった。

参考文献

- Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Matsunaga Y, Chiba S. Large-scale screening for human parvovirus B19 DNA in clinical specimens by dot blot hybridization and polymerase chain reaction. *Journal of Medical Virology*. 47: 438-41. (1995)
- Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S, Matsunaga Y. Human parvovirus B19 infection in Kawasaki disease. *Lancet*. 344: 58-59. (1994)
- Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S. Human parvovirus B19 infection associated with acute hepatitis. *Lancet*. (in press)
- Yoto Y, Kudoh T, Asanuma H, Numazaki K, Tsutsumi H, Nakata S, Chiba S. Transient disturbance of consciousness and hepatic dysfunction associated with human parvovirus B19 infection. *Lancet*. 344: 624-25. (1994)
- Kenichi Umeno, Tadasu Nunoue. A new genome type of human parvovirus B19 present in sera of patients with encephalopathy. *Journal of General Virology*. 76: 2645-51. (1995)

当科で最近経験した帯状疱疹脊髄炎3例の臨床的検討

○有馬寿之 池野幸一 村上洋一郎 藤木通弘 徳永 誠
 平野照之 原 晓生 米原敏郎 中村鉄治 安東由喜雄
 宇山英一郎 箕田修治 内野 誠 (熊本大学神経内科)

Varicella-zoster virus(以下VZVと略す)は*herpes zoster*の起因ウイルスであるが、同時に向神経ウイルスとしても有名であり、時に中枢神経系の炎症を起すことが知られている。しかし、中枢神経系の炎症のうち脊髄炎の型を呈することは極めて少ない。最近、我々は帯状疱疹後に脊髄炎ないし脊髄根神経炎症状を呈した3例を経験しMRIによるfollow up studyとアシクロビル単独ないしアシクロビル、デカドロン併用により症状の軽快を認めた症例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

症例1は、76歳の男性。帯状疱疹出現後8日間アシクロビルの点滴投与施行されたが5日後より尿閉、発熱、歩行障害、左側はTh4領域以下、右側はTh12領域以下の温痛覚低下、四肢末梢に手袋靴下型のdysesthesia出現した。臨床経過及び血清ウイルス抗体より帯状疱疹脊髄炎と診断した。しかし、MRIでは明らかな病巣は確認出来なかった。

症例2は32歳男性。左手に水疱出現後、左手第一指にピリピリ感、発熱、頭痛出現。髄液所見及び血清抗体価より帯状疱疹脊髄炎と診断した。MRIにて延髄下面～頸髄の左後索を中心にT2強調及びGdにて高信号領域が確認された。

症例3は、54歳の女性。左胸部に帯状疱疹出現しアシクロビル内服にて皮疹は改善したが左腰部から鼠径部にかけての自発痛が継続、約1カ月後、左大腿部、膝関節、足背部に皮疹出現し疼痛領域の拡大を認めた。髄液所見、血清ウイルス抗体価に異常は認められなかったが臨床経過及び治療経過から帯状疱疹脊髄炎が最も疑われた。MRIにてTh10領域の左背側を中心にT2強調及びGdにて高信号領域が確認された。

治療として症例1はアシクロビルのみ、症例2、3はアシクロビル及びデカドロン投与し症状の改善を認めた。

考案

ここに示した3症例は皮膚症状、臨床経過、血液・髄液VZV抗体価上昇、髄液細胞数增多などにより*herpes zoster*に合併した脊髄炎と診断できる。

VZVは*herpes zoster*および水痘の起因ウイルスであるが時に中枢神経系に侵入し、髄膜炎、脳炎、あるいは脊髄炎などを発症させる。しかし中枢神経系への合併報告例は比較的少なく約1～5%前後とする報告がある。中枢神経系の合併症の中では脳炎が圧倒的

に多く、脊髄炎は非常に稀である。Jhonson等の57例中52例が脳炎、4例が無菌性髄膜炎であり脊髄炎はわずか1例であった。

VZVの中中枢神経系の侵襲機序に関してはウイルスの直接侵襲によるもの、アレルギー性機序によるもの、2次的血管炎での脊髄虚血によるものが知られている。

治療に関しては、抗ウイルス剤単独、抗ウイルス剤及びステロイドの併用が主体である。安田らは抗ウイルス剤単独で帯状疱疹脊髄炎に有効であったと報告している。また、Cullisらはステロイドによる免疫抑制によりウイルスのreplication促進され、また自己のインターフェロン産生が減少するため帯状疱疹脊髄炎にはステロイドは投与されるべきでないと報告している。しかし、今回我々が呈示した症例2では抗ウイルス剤単独では一時的な神経症状の改善を認めるものの治療終了後に神経症状の増悪を認めたため抗ウイルス剤及びステロイドの併用療法を施行したところ症状の速やかな改善が認められ以後症状の増悪はなかった。このことは帯状疱疹脊髄炎の発症にアレルギー性機序が関与している可能性を示していると考えられた。またこれまでMRIにより病巣が確認された報告例は極めて少なく貴重な症例と思われた。

結論

帯状疱疹の疼痛及び神経症状が遷延する症例では脊髄病変の合併が疑われるためMRIによる精査は必要である。治療に関してはアシクロビル単独投与よりもデカドロンの比較的大量投与が症状改善に有効であった。

文献

- 1) Devinsky O et :Herpes Zoster Myelitis. Brain.,; 114:1181-1196, 1991.
- 2) 庄司紘史,後藤洋子ら:ヘルペスウイルス群神経感染症と免疫,免疫と疾患, 2 : 345, 1981.
- 3) 安田 譲,秋口一郎ら:Acyclovirが有効であった帯状疱疹脊髄炎の一例. 臨床神経 30 : 452, 1990
- 4) Cullis PA: Myopathy after herpes zoster. Arch Neurol 41:137, 1984
- 5) D.H.Gilden, B.R.Beinlich et al : Varicella-zoster virus myelitis.Neurology 44 : 1818-1823, 1994

2型サイトカイン IL-4 による単純ヘルペス 1型脳炎の増悪

○池本 香¹⁾, 柿沼 進¹⁾, 鈴木富士夫²⁾, 森松光紀¹⁾

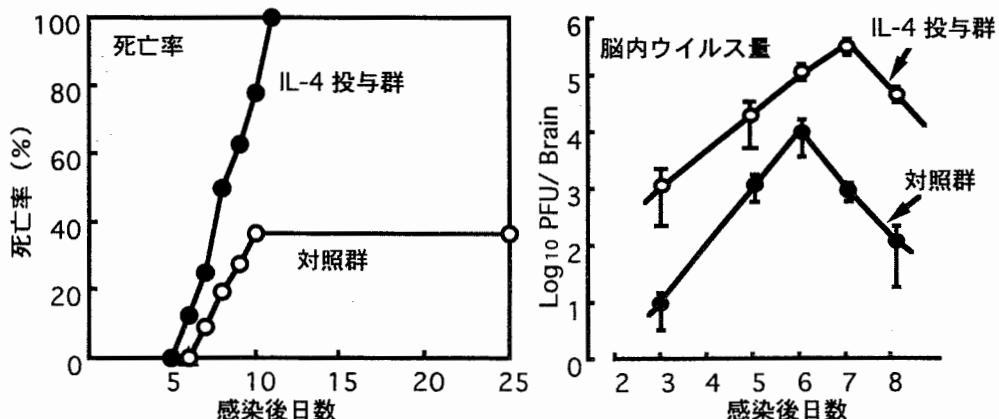
¹⁾山口大学・医・神経内科 ²⁾テキサス大学・医・内科

目的；我々は単純ヘルペスウイルス 1型 (HSV-1) 脳炎のマウスモデルにおいて 2型サイトカインである IL-4 が感染を増悪させる方向に働くことを報告してきた。今回は新たな知見を加え報告する。

対象／方法；1) BALB/c マウスに HSV-1 を麻酔下に経鼻投与。感染 2 時間前, 2, 4, 6 日後の計 4 回 それぞれ 0.01U の murine recombinant (mR) IL-4 あるいは 0.01U の mRIL-4 中和相当量の抗 IL-4 モノクローナル抗体 (mAb) を経鼻投与した。対照群には生食を投与。マウスは感染後 25 日間観察し、その生死を判定した。2) ウィルス感染細胞の検出—FITC-標識HSV-1抗体をマウス脳の凍結切片に反応させる蛍光抗体法。脳内ウイルスの定量—マウス脳をすり潰して希釈し、Vero 細胞に吸着させる標準プラーク法。3) IL-4, IL-10 活性の定量—マウスにおいては感染後、経時的に取り出した脾臓細胞、頸部リンパ節 (CLN) 細胞、髄液中の細胞 (CSF 細胞) を 48 時間培養した培養上清、ヒトにおいては髄液を用いて測定。マウス IL-4 の測定は IL-4 依存性 CTLL-2 細胞の [³H]-thymidine の取り込み量から算出。マウス IL-10 およびヒト IL-4 の活性は ELISA 法にて測定。

結果；1) 脳炎モデルの成立—ヘルペスウイルスの感染 5 日目よりマウスは異常行動、痙攣、麻痺などの脳炎症状を呈し、皮質下に HSV-1 感染細胞が多数認められた。2) mRIL-4 投与の影響—0.5 LD₅₀ 量感染させたマウスの対照群の死亡率が 37% であるのに対して、IL-4 投与群では死亡率が 100% に上昇した。また、IL-4 投与群の脳内ウイルス量は常に对照群に比べて優位に増加した。3) 感染マウスからの IL-4 の產生—感染 4 日目の CSF 細胞、CLN 細胞培養上清中には IL-4 活性が認められ、その活性は感染量に比例して増加した。脾臓細胞の培養上清中には IL-4 活性はほとんど認められなかった。IL-4 の投与により IL-4 活性は、より早期から多量に認められた。IL-4 は CD4⁺ T (Th2) 細胞から産生され、その Th2 細胞は IL-10 も産生した。IL-10 の产生量も IL-4 の投与により増加した。4) 抗 IL-4 mAb 投与の影響—マウスに 5 LD₅₀ 量のウイルスを感染させ、0.01U の IL-4 中和量の抗 IL-4 mAb を投与すると、対照群では全ての感染マウスが死亡したが、抗 IL-4 mAb 投与群では死亡率が 63% に低下した。抗 IL-4 mAb を投与したマウス由来リンパ球の IL-4 の產生能は対照

ヘルペス脳炎マウスへの IL-4 投与による死亡率と脳内ウイルス量の変化



群に比べ著しく低下した。5) ヒト 髄液中の IL-4 活性—ヒト脳炎、髄膜炎、その他の炎症性疾患（いずれも発病初期～極期）、変性疾患、自己免疫疾患などの患者髄液中には優位の IL-4 活性は認められなかった。

考察；IL-4 は、細胞性免疫促進させる 1 型細胞の分化・増殖を抑制し、逆に液性免疫を促進させて細胞性免疫を抑制させる 2 型細胞の分化・増殖を亢進するとされている。我々の実験においても外因性 IL-4 の投与で内因性 IL-4 産生量が著しく増加した。また、サイトカインはお互いの産生・働きを亢進したり、抑制したりする複雑なネットワークを形成しているが、mRIL-4 の投与でこうしたサイトカイン同士のバランスも崩れたと考えられた。我々の実験で最も効果を発現した IL-4 投与量が非常に低濃度であったことからも、外因性 IL-4 は直接ウイルスなどに作用するものではなく、自己の免疫機構を媒介として間接的に作用したことが示唆された。今回ヒトの髄液中に優位の IL-4 活性を捉えることができなかつたが、今後は病期による検討も加えていきたい。

結論；1) HSV-1 脳炎のマウスモデルにおいて感染の進行は IL-4 の投与により促進され、抗 IL-4 mAb の投与により抑制された。2) 脳炎マウスの CLN 細胞、CSF 細胞は IL-4 および IL-10 を産生した。3) IL-4 の産生は IL-4 の投与により促進され、抗 IL-4 mAb の投与により抑制された。4) マウスヘルペス脳炎の進行には Th2 細胞から産生される IL-4、IL-10 などの 2 型サイトカインが深く関わっていることが示唆された。5) ヒト脳炎、髄膜炎において発病初期～極期の患者髄液中では IL-4 活性の上昇は確認できなかった。

文献

K. Ikemoto, R. B. Pollard, T. Fukumoto, M. Morimatsu, F. Suzuki. Small amount of IL-4 increase the severity of encephalitis induced in mice by the intranasal infection of herpes simplex virus type 1. J. Immunol. Vol. 155. P1326-1333.

MRI上広範な白質病変を示した単純ヘルペス脳炎の1例

○駒田茂昭, 葛原茂樹(三重大学・医・神経内科)

【症例】患者は34歳の男性で、生来、健康であった。[]年7月4日より急に頭痛と発熱が出現し、同日夕刻から意識障害が出現したので、当院に緊急入院した。入院時、高度の意識障害、痙攣があり、自発的に開眼はしていたが、呼名に対する反応はなかった。軽度の左片麻痺があり、Babinski徵候は両側で陽性であった。入院時の頭部CTで、右側頭葉に浮腫を伴った低吸収域を認めたので、単純ヘルペス脳炎と診断し、直ちにacyclovir 1500 mg/dayおよびγグロブリン 5g/day 3日間、グリセオール800ml/dayの投与を開始した。髄液所見は細胞数 590/mm³、蛋白 53 mg/dlで、PCR法にて単純ヘルペスウイルスDNAが検出された。血清および髄液の単純ヘルペス抗体価は発症時には陰性で、2週間後には128倍以上に上昇した。脳波では基礎波はδ波で右側頭部に小棘波が散見されたが、明かなPSDは認めなかつた。治療開始後も意識障害は進行し、半昏睡から昏迷状態が続いた。呼吸不全を伴つたので、約1ヶ月間、人工呼吸器を装着した。acyclovir 1500mg/dayは約1ヶ月間継続し、併せて痙攣に対してphenytoin 300mg/dayの投与を行つたが、約2週間で肝障害のため、VPA 1200mg/dayの投与に変更した。グリセオールは発症1週間後より1500mlに增量し約2週間継続し暫減した。呼吸状態改善後にも、難治性の痙攣発作と全身のミオクローヌスが断続し、意識障害は遷延したので大量の抗痙攣薬(clonazepam 1.5mg/day)が必要であった。髄液細胞数は、治療開始後から減少し始め、2ヶ月後には正常化した。しかし、髄液蛋白は上昇し、2ヶ月後に90 mg/dlとピークに達し、発症から約3ヶ月で正常化した。患者は発症4ヶ月頃から意識レベルが改善し始め、追視に引き続き、全介助レベルであるが、徐々に発語、ボール投げ動作、テレビのリモコン操作、摂食行為ができる程度になった。[]年4月20日リハビリ病院へ転院となつた。転院後、約2カ月で独歩可能となり、全量経口摂取可能なまでに回復した。

【MRI所見】第4病日には、右の側頭葉内側面を最強部位として、両側の側頭葉内側面、島回皮質、帯状回、視床に広範な病変を認めた。同部はT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を呈し、病変はほぼ皮質灰白質に限局していた。発症2ヶ月後には、上記の皮質病変に加えて両側の前頭葉、側頭葉、および右頭頂葉の大脳白質、および右の内包に、T2強調像で高信号、T1強調像で低信号を示す広範な病変が新たに出現した(図)。意識レベルがかなり改善した発症6ヶ月後のMRIでの、この白質病変は不变のままであった。

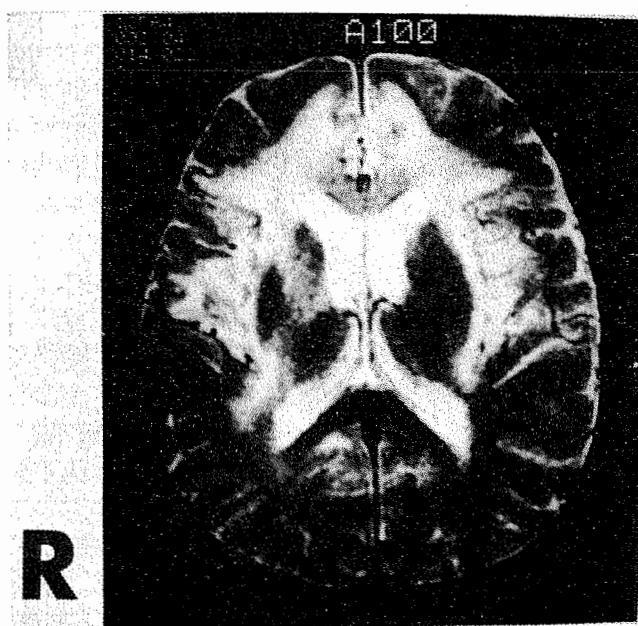
【考察】ヘルペス脳炎のMRI所見は近年多數報告され、様々な病変分

布が存在することが知られてきた¹⁻³⁾。しかし本例におけるほど広範な病変は、我々が検索した限り文献上記載がない。Ichiyamaら⁴⁾は、1歳女児の単純ヘルペス脳炎のMRI所見を報告し、白質病変出現の機序として初期の浮腫や炎症細胞浸潤のほかに、白質自体に脱髓や傍感染性脳炎が起こった可能性を推定している。本例では細胞数が約1ヵ月で正常化したが、髄液蛋白の上昇が約2ヵ月間持続し、この間に白質病変が出現した。したがって広範な皮質病変に続発した2次性の白質変性の可能性が高いと思われるが、脱髓や傍感染性機序による白質の一次性病変を生じた可能性も否定できない。

【結語】遅発性に広範な白質病変を呈した単純ヘルペス脳炎の1例を報告し、白質病変の発生機序に若干の考察を加えた。

【文献】

- 1) Demaerel Ph., et al: MRI of herpes simplex encephalitis. Neuroradiology, 34: 490, 1992.
- 2) Schroth G., et al: Early diagnosis of herpes simplex encephalitis by MRI. Neurology, 37: 179, 1987.
- 3) 庄司紘史, ほか: 単純ヘルペス脳炎. 内科, 74: 367, 1994.
- 4) Ichiyama T., et al: Involvement of the white matter in the initial stage of herpes simplex encephalitis. Pediatr. Radiol., 34: 145, 1992.



図

単純ヘルペス(1型) 脳炎に脊髄根神経炎を伴った2症例 - 発症機序に関する免疫学的検討 -

○野村恭一, 富岳亮, 三井隆男, 大貫学, 辻肇一, 金子厚,
細川武, 大野良三, 濱口勝彦 (埼玉医科大学 神經内科)

【はじめに】

最近、我々は臨床的に単純ヘルペス脳炎で発症し、経過中に脊髄根神経炎を合併した2症例を経験した。単純ヘルペス脳炎に脊髄根神経炎を合併した報告は稀であり¹⁻³⁾、その発病機序に関する検討は殆どない。今回我々は、この2症例において経時的に末梢血リンパ球サブセットの解析を行い興味ある結果を得たので報告する。

【症例1】

25歳の男性。主訴は頭痛、発熱、意識障害。■年6月21日より頭痛、全身倦怠感が出現し、24日に40℃の発熱を認め近医に入院。26日より精神症状が出現し、28日に意識障害、項部硬直を認め、29日に当科に転入院した。意識は錯乱、尿失禁、髓膜刺激徵候を認め、腱反射は両側上下肢で亢進し、病的反射はなかった。脳脊髄液検査では、初圧225mmH₂O、細胞数216/cm³(M195,P21)、蛋白207mg/dl、糖46mg/dl(血糖112)。HSV-1 IgG抗体価は血清57.2、髄液13.9と高値を示し、抗体指數も5.37(正常<1.9)であった。入院後、単純ヘルペス脳炎と診断しアシクロビル治療を開始したが、意識障害は急速に進行し、両側の眼球運動障害も出現した。8月上旬に意識障害が回復した状態で、完全四肢麻痺、Th5以下の全感覺鈍麻、四肢腱反射は消失、8月中旬には四肢遠位部の筋萎縮を認めた。12月には感覺障害はTh12以下と改善したが、下肢優位の重度の四肢麻痺を残した。(第129回日本神経学会関東地方会で発表)。

【症例2】

52歳の男性。主訴は発熱、頭痛、精神症状。■年4月9日より微熱、全身倦怠感が出現し、11日に39℃の発熱、頭痛のため近医に入院。12日に背部痛を認め、16日には精神症状が出現し、18日に項部硬直を認め当科に転入院した。意識は錯乱、尿失禁、髓膜刺激徵候を認め、上肢腱反射は正常だが、両下肢で低下、左Babinski徵候を認めた。脳脊髄液検査では、初圧220mmH₂O、細胞数90/cm³(M77,P13)、蛋白138mg/dl、糖49mg/dl(血糖105)。HSV-1 IgG抗体価は血清75.4、髄液29.3と高値を示し、抗体指數も3.56であった。入院後、単純ヘルペス脳炎と診断しアシクロビル治療を開始したが、意識障害は進行。異常眼球運動も出現したため、24日からステロイド治療を併用したところ意識障害は著明に改善。下肢優位の四肢麻痺、Th7以下の全感覺鈍麻、両下肢の腱反射の低下を、さらに5月中旬には下肢遠位筋優位の萎縮を認めた。電気生理学的検査では下肢MCVは軽度遅延、CMAPの著明な低下、F波は消失。脊髄MRIではTh6~8にGd増強効果を伴う病巣を認めた。6月中旬には対麻痺、L2以下の感覺鈍麻、6月下旬には下

肢腱反射も出現し、7月には歩行可能となり、9月に軽度の排尿障害を残し退院した。

末梢血リンパ球サブセット：症例2の経時的な検討では、治療前Cyto/NK細胞(CD8Dull+CD11bBright+)、CD4系細胞の活性化CD4細胞(CD4+CD25+)、Helper-inducer細胞(CD4+CD29+)、CD8系細胞Suppressor-inducer細胞(CD8+Leu8+)は正常対照に比し明らかな高値を示したが、CD8系細胞であるSuppressor-effector細胞(CD8Bright+CD11bDull+)は明らかな低値を認めた。ステロイド治療後、これら各サブセットは正常範囲内に集束した(図1)。なお症例1の治療前検査でも症例2と同様な結果を得た。

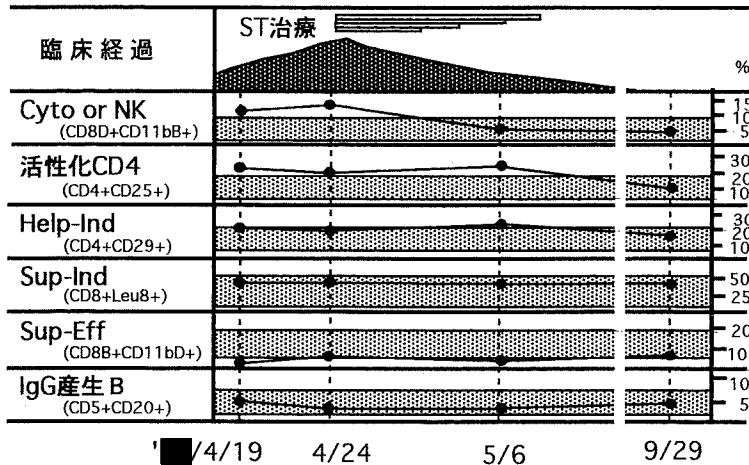
【考察】

症例1.2例とも臨床的に定型的な単純ヘルペス脳炎の型で発症し、眼球運動障害の病巣として脳幹脳炎、意識回復後に横断性脊髄炎を疑わせる感覺障害、さらに筋萎縮を伴う根神経炎など多彩な神経症状を合併した症例と考えた。症例1は積極的な抗ウイルス療法を施行したにもかかわらず後遺症として重度の四肢麻痺を、症例2は病初期からステロイド治療の併用により神経症状の著明な改善を認めた。症例1.2ともほぼ同程度の病巣部位の広がりにもかかわらず、運動障害の後遺症の程度に明らかな差を認めた。単純ヘルペス脳炎に脊髄根神経炎を合併した報告は数少なく¹⁻³⁾、その病因については現在もなお不明の点が多い。免疫学的検討では、両症例ともに疾患活動期にCD8系Suppressor-effector細胞の誘導障害を認め、このような免疫応答機構の障害が疾患の発病に重要な役割を演じている可能性が示された。同様に原因不明の感染後脳脊髄炎におけるリンパ球サブセットの経時的な検討でも、疾患活動期にSuppressor-effector細胞の誘導障害を認めている⁴⁾。

以上より、これら2症例は単純ヘルペスウイルス感染後に生じたアレルギー性の脳脊髄根神経炎である可能性が示された。

図1. 末梢血リンパ球サブセットの経時的検討

症例2



文献

- 1) 臨床神經, 30: 1133-1136, 1990.
- 2) 脳神經, 45: 553-558, 1993.
- 3) 脳神經, 45: 1167-1172, 1993.
- 4) 臨床神經, 35: 1995 (in press).

ヘルペスウイルス感染により尿閉を呈した2症例

○市川博雄、長谷川幸祐、福井俊哉、河村 満、杉田幸二郎
(昭和大学・医・神経内科)

【目的】われわれは水痘・帯状疱疹ウイルス(以下VZV)、単純ヘルペスウイルス(以下HSV)感染により尿閉を呈した2症例を経験したので、その病態について検討を加え報告する。

【対象・方法】急性の排尿障害を呈した2症例について、症候学的検討、ウイルス学的検索、髄液検査を行い、その病態を検討し、臨床経過を観察した。

【症例】[症例1] 65歳、男性。結節性多発動脈炎のためステロイド投与中、仙骨部帯状疱疹を併発し、その後、完全尿閉となつた。神経学的には右第3～4仙骨神経領域の錯覚を認めるのみであり、髄液では細胞数 $505/\text{mm}^3$ 、蛋白 121mg/dl と高値、血清・髄液にIgM抗VZV抗体が陽性であり、帯状疱疹による排尿障害と診断した。膀胱内圧測定では排尿筋外括約筋協調不全が示唆された。アシクロビルの点滴投与を行い、2週間後に尿閉は改善した。[症例2] 20歳、女性。性交数日後より排尿時痛を自覚し、その後不完全尿閉となつた。神経学的には両側第2～5仙骨神経領域に感覚低下を認めるのみであり、髄液では細胞数 $32/\text{mm}^3$ と高値、蛋白 31mg/dl 、血清IgM抗1型HSV抗体が陽性であり、1型HSV性器ヘルペスによる排尿障害と診断した。膀胱内圧測定では弛緩性膀胱の所見。アシクロビル投与数日後より尿閉は改善した。

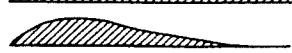
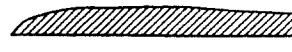
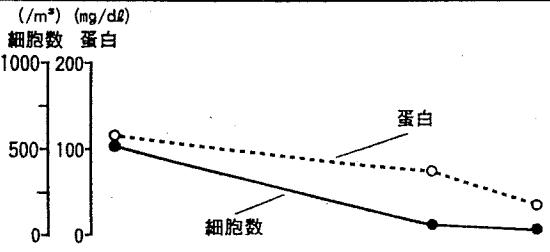
【考察】帯状疱疹、性器ヘルペスに尿閉が出現する理由としては、局所の疼痛、前立腺炎、神経因性膀胱に起因するものが考えられているが¹⁾²⁾、自験2例は脊髄円錐あるいは下部馬尾症候群類似の所見を示し、さらに髄液細胞增多を認めたことから、2症例は直接的な炎症の波及により、脊髄円錐・馬尾部に限局したmeningoradiculomyelitisを呈し、神経因性に尿閉を呈したものと推察した。

【結論】1)VZV、HSV感染に排尿障害を続発した2症例を報告した。2)脊髄円錐・馬尾部 meningoradiculomyelitisを呈し、神経因性に尿閉を生じたものと推察した。3)アシクロビルの点滴投与を行い、いずれも予後は良好であった。

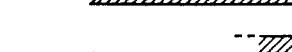
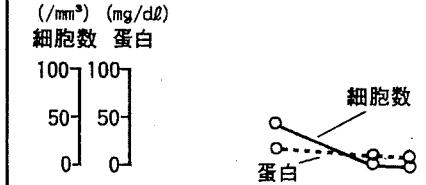
【文献】1)Cohen LM, Flowlar JF, Owen LG, et al: Urinary retention associated with herpes zoster infection. Int J Dermatol 32: 24-26, 1993. 2)Greenstein A, Matzkin H, Kaver I, et al: Acute urinary retention in herpes genitalis infection. Urolrogy 31: 453-456, 1988

臨床経過

症例1

日 時	■年 4月23日	5月1日	6月10日
治 療	■ プレドニゾロン 40mg/日 ■ アシクロビル 750mg/日 ■ ブラソシン 1.5mg/日		
症 状	尿閉 便祕 殿部異常感覺	■ 膀胱留置カテーテル  ■ 	
隨 液 所 見	(/m³) (mg/dL) 細胞数 蛋白 1000-200 500-100 0		

症例2

日 時	■年 9月下旬 10月3日	入院 ↓ 10月15日	11月1日	11月15日
治 療	■ 呼化ジスチグミン 15mg/日 ■ アシクロビル 750mg/日			
症 状	排尿時痛 排尿困難 便祕 殿部感覺低下	  		
隨 液 所 見	(/mm³) (mg/dL) 細胞数 蛋白 100-100 50-50 0			

水頭症をきたした再発性単純ヘルペス脊髄炎

○坪井義夫、小島重幸、山中 泉、大隅悦子
(松戸市立病院神経内科)

【はじめに】単純ヘルペス脊髄炎は比較的稀な疾患で、早期診断が難しく悪性腫瘍や後天性免疫不全の合併もあり予後は不良なことが多い。我々は経過中に水頭症をきたした再発性単純ヘルペス脊髄炎を経験したのでその臨床的特徴について報告する。

【症例】49歳の男性(会社員)。

主訴：左片麻痺、左上肢しびれ、後頭部痛。

現病歴：■年1月右胸部以下の冷感および温度覚の低下、後頸部痛が出現したが2ヶ月ほどで徐々に改善。■年10月初旬、後頭部痛、左下肢の脱力が出現し徐々に増悪した。中旬に左上肢の脱力、しびれも出現し、10月24日当院整形外科を受診、C4レベルのBrown-Séquard症候群を呈し、10月26日MRIで脊髄腫瘍が疑われ、同科に入院。

既往歴、家族歴：特記すべきことはない。

入院時現症：一般身体所見では体温が36.1°C、血圧は136/100、脈拍72/分。神経学的所見では左不全片麻痺、右上肢の軽度の麻痺および左小手筋の筋萎縮を認める。四肢腱反射は亢進し、左Hoffmann徵候左Babinski徵候が陽性。感覚系は左C5～T1髓節レベルの表在覚障害、しびれ、痛みを呈し、右側ではC5髓節以下の表在覚低下を認める。

入院時検査所見：T1強調によるMRI矢状断像で頸髄全体の腫脹を認め、Gdによる造影でC4椎体レベルにリング状の増強効果を認める。

T2強調による矢状断像では頸髄全体の腫脹とともに同部位に高信号を認める。T1強調による水平断像ではGd造影でC4/5椎体レベルの脊髄左側にリング状の増強効果を認める。

経過：臨床経過およびMRI所見から頸髄内腫瘍を疑い入院当日よりdexamethasoneの投与を行ったところ一過性に頭痛、左上肢痛は改善し、dexamethazoneの投与後約20日のMRIで頸髄の腫脹とC4椎体レベルのリング状の増強効果は軽減し、一方水平断像で左側C4、C5の神経根に一致した部位にGdによる増強効果を認めた。

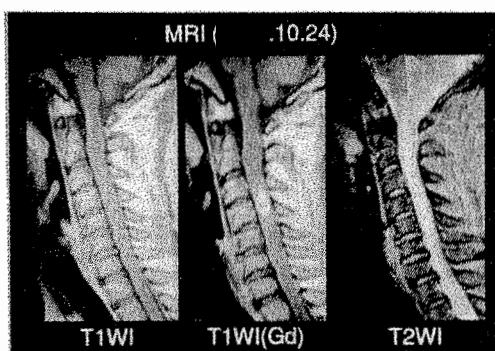
ステロイド投与後のMRI所見などから脊髄腫瘍は否定的で、脊髄ならびに脊髄根の炎症性疾患を考え11月22日神経内科に転科した。ステロイドパルス療法を開始し1ヶ月終了後筋力の改善を認めたがその数日後より意識障害が出現し、頭部CTで第四脳室を含め第三脳室、側脳室の著明な拡大を示し水頭症の所見と考えられた。12月9日脳室ドレナージ、12月26日V-Pシャントを行い意識障害は徐々に改善した。以後ステロイド治療としてprednisoloneの漸減投与を行ったところ症状は軽快し安定した。脳室ドレナージ時の髄液検査で細胞数が増加し、同時に採取した血清の単純ヘルペス抗体価が著明に上昇していた。以降の血清、髄液の抗体価の変動と共に血中、髄液の抗体価の比(antibody ratio)、アルブミン比より換算したantibody indexから(表1)単純ヘルペスの感染による脊髄炎と診断した。

【考察】従来の報告例と比較してみると、本例は以下の点で特徴的であった。すなわち①基礎疾患有していなかったこと、②再発性

の脊髓炎であり多発性硬化症との鑑別を要したこと、③MRIで脊髓内病変のみならず脊髓神経根と考えられる髓外病変を描出したこと、④脊髓炎の急性期に髄液還流異常によると思われる水頭症をきたしたがV-Pシャント術とステロイド療法との併用で症状の軽快を得ることができたことである。治療は効果的であった可能性がある。単純ヘルペス脊髓炎の報告例は少ないとあり現在まで再発例は中嶋ら¹⁾、Shyuら²⁾の報告があるに過ぎないが今後再発性脊髓炎の原因の一つとして本症を念頭に置く必要があると思われる。その診断には、血清、髄液のウイルス学的検索とともにMRI所見（髓外病変）が有用になると思われる。ヘルペスウイルスは三叉神経節、迷走神経節とともに脊髓後根神経節に潜伏感染していることが知られており、本症例で認められたMRIの髓外病変は脊髓後根神経節病変を示唆している可能性が強い。我々の調べ得た限り本症のMRIで髓外病変を描出し得たものはなく本例が第1例目であると思われる。

【結語】水頭症をきたした再発性単純ヘルペス脊髓炎の49歳男性例を報告した。V-Pシャント術とステロイド療法が有効であった。MRIで髓内にリンク状増強効果を認め腫瘍性病変との鑑別が困難であったが髓外病変（脊髓根病変）の描出は診断に有用であった。

尚、本症例をご紹介いただいた当院整形外科および水頭症の治療をしていただいた脳神経外科の諸先生方に深謝する。



単純ヘルペスウイルス関連検査					
	11/24	1/19	2/2	4/20	6/22
Serum					
HSV IgG (EIA)		214	82.6	75	69
HSV IgG (FA)	1280倍	160	40	160	40
CSF					
HSV IgG (EIA)		61.5	70.1	30.1	17.2
antibody ratio (≤ 20 , Nahmias AJ)		3.48	1.18	2.49	4.0
antibody index (≥ 1.91 , Klapper PE)		6.8	16.4	8.68	8.39

【文献】

- 1) 中嶋秀人ら：単純ヘルペスウイルス2型脊髓炎-PCR法による髄液HSV2DNAの検出-、臨床神経, 33:715-720, 1993
- 2) Shyu WC et al: Recurrent Ascending Myelitis: An Unusual Presentation of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection. Ann Neurol, 34:625-627, 1993

Claude症候群で入院中に発見された、オリゴクローナルIgGバンド(OCB)を伴う無症候性クリプトコッカス髄膜炎

○河西竜太，高橋 悟，小野真一，水谷智彦，高須俊明
(日本大学・医・神経内科)

【症例】61歳、男性。

【主訴】歩行時のふらつき、左に倒れやすい。

【現病歴】■■■年8月初旬、感冒罹患後より、時々軽い頭痛と鼻汁があつたが、発熱はなかった。8月12日、起床時より歩行時のふらつきと左への倒れ易さが出現した。同月21日、塵肺症で通院中の呼吸器科受診時に、右眼瞼下垂も指摘され当科に紹介入院した。

【既往歴】21歳肺結核。抗結核剤投与後、左眼の視力低下。30歳、ベーカリート工場に勤務し、塵肺症と診断。

【生活歴】動物の飼育はない。

【入院時現症】両肺野に軽い喘鳴様呼吸音を聴取し、両手指にバチ指を認めた。左眼の視力低下を認め、左眼底に小出血と増殖膜の形成を認めた。瞳孔異常を伴わない右眼の高度の動眼神経麻痺と、左眼に左側方注視眼振を認めた。右眼に眼瞼下垂を認めた。四肢の筋力は正常。反射はアキレス腱反射以外両側軽度亢進し、Babinski 徵候は左で陽性。指鼻試験、膝脛試験で左に軽度の協調運動障害を認め、歩行は軽度の広基性歩行で、開眼でも閉脚起立の保持不能で、継ぎ足歩行で左に倒れ易かった。髄膜刺激徵候は陰性だった。

【検査所見】血算で eosinophilia 以外異常はなく、生化学検査も正常で、糖尿病や免疫不全を示唆する所見はなく免疫グロブリンの定量、免疫電気泳動も異常を認めなかった。髄液検査で、蛋白と IgG と IgG index の著増、糖の低下を示す、単核球優位の細胞增多を認めた。一般細菌、抗酸菌、真菌の塗抹と培養を繰り返し行ったが陰性で、結核菌 P C R 、カンジダ抗原も陰性であった。クリプトコッカスネオフォルマンス抗原は 16 倍陽性であった。血清のクリプトコッカス抗原も陽性であった（表 1）。アガロース等電点電気泳動法により、OCB を認め、抗ヒト IgG 特異的抗体を用い、OCB の免疫グロブリンクラスで、IgG light chain は、 κ 優位であった（図 1）。

【画像所見】胸部単純 X 線写真で右中肺に 3×5 cm の腫瘍様陰影、両中肺を中心とした小結節状陰影を多数認めた。

頭部 X 線 C T で右中脳腹側傍正中部に造影効果のある小さい低吸収域を認めた。頭部 M R I で右赤核から大脳脚の背内側にわたり T1 で低信号域、T2 で高信号域としてとらえられた。頭部血管撮影で右後大脳動脈起部に狭窄を認めた。

【経過】9月12日の髄液検査で、クリプトコッカスネオフォルマンス抗原が 16 倍陽性だったので、クリプトコッカスネオフォルマンスによる髄膜炎と診断した。フルコナゾールを投与したが、髄液所見は改善が見られな

かったので、5-F Cを投与し12月21日にはクリプトコッカス抗原は陰性となつた（表1）。

図 1

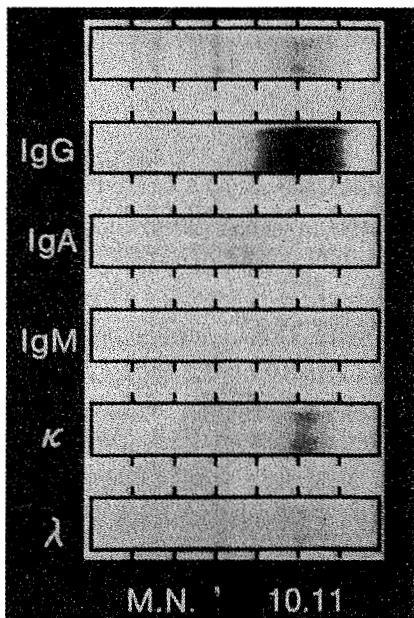


表 1 隨液検査所見と経過

日付	8/28	9/12	10/23	11/6	11/21	12/21
治療			fluconazole 400mg/day		5-Fc 8g/day	
隨液圧 (mm CSF)	70	40	90	95	55	
キサントクロミー	+	+	+	+	—	—
Queckenstedt	±	—	—	—	—	—
細胞数 (μl)	30	107	169	355	62	45
(mono : poly)	166 : 75	247 : 71	90 : 37	51 : 82		110 : 24
総蛋白 (mg/dl)	327	252	393	207	200	179
IgG (mg/dl)	97.8	74.2	69.2	52.3	46.5	40.9
% IgG	29.8	29.4	17.6	25.3	23.3	22.8
IgG index	1.72	1.62	0.98	1.77	1.47	1.39
糖 (mg/dl)	39	32	42	29	42	43
培養	—	—	—	—	—	—
結核菌 P C R	—	—	—	—	—	—
Candida 抗原	—	—	—	—	—	—
Cryptococcus neoformans 抗原			16倍+	8倍+	8倍未満士	—
血清			+	+		
Cryptococcus neoformans 抗原						

【考察】本例は一側の動眼神経麻痺と対側上下肢の協調運動障害を示す Claude症候群という比較的まれな脳幹の症候群を呈しており、責任病巣を画像で確認した。クリプトコッカスネオフォルマンスによる髄膜炎でありながら、髄膜炎を示唆する自覚症状を欠き、髄膜刺激徵候も陰性であった。また、髄液中にOCBを認めた。クリプトコッカスによる髄膜炎では菌による血管炎により脳梗塞が起きることがあるが、本例の Claude症候群もこの機序による可能性が疑われた。髄液中にOCBを認めたクリプトコッカスネオフォルマンスによる髄膜炎の報告例は過去に5例^{1,2)}のみである。本例のOCBはクリプトコッカス抗原に応答し、特異的に產生されたものではないかと考えるが、本例を含め過去の6例中、OCBがクリプトコッカス抗原に応答し、產生されたものであることを証明しているのはPorterらの例のみである。また、本例では髄膜炎を示唆する自他覚的所見を欠くのが特徴である。培養陰性、抗原陽性で診断されたこと、髄膜刺激徵候が陰性であったことは八木ら²⁾の例に類似していた。他の5例では基礎疾患を認めないが、本例では塵肺症がクリプトコッカス髄膜炎の発症に関与した可能性を考えた。

【参考文献】

- 1) Porter et al: Lancet, 1: 1262, 1977
- 2) 八木祐吏ほか: 神經内科, 25: 182-184, 1986
- 3) Johnson et al: Neurology, 27: 273-277, 1977
- 4) 岡部多加志ほか: 神經内科, 27: 293-296, 1987
- 5) 長谷川嘉哉ほか: 臨床神經, 35: 914-917, 1995

髄膜炎を伴わないクリプトコッカス脳炎の1例

○鈴木 裕, 高橋 宏, 大久保具明, 徳重玲子, 亀井 聰, 高須俊明
(日本大学・医・神経内科)

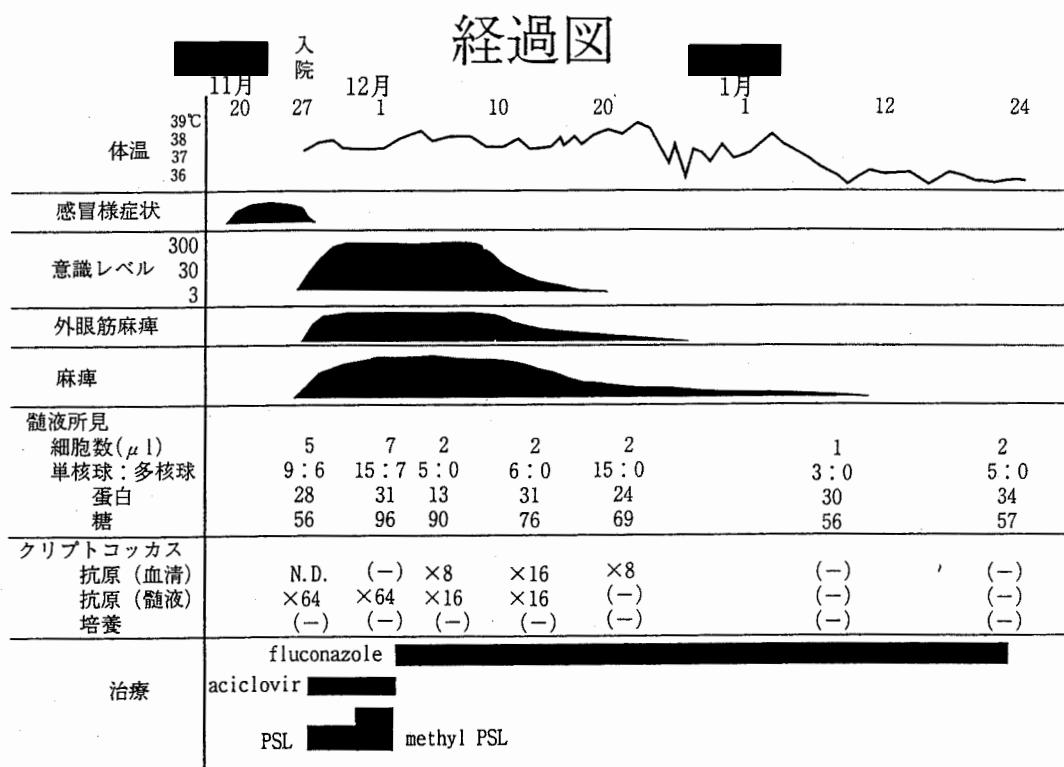
【症例】31歳、女性。主訴；発熱、話しかけても反応がよくない。■
年11月20日頃より咽頭痛、鼻汁などの感冒様症状出現。25日近医受診し抗生素などを処方された。26日より軽度の頭痛、27日朝、37.5℃の発熱、話かけても寝てしまうということで、同日当科受診し入院となった。既往歴、家族歴；特記すべきことなし。入院時現症；体温37.8℃、血圧、脈拍、その他一般理学的所見は異常なし。意識は話しかけないと閉眼しまう傾向があり小声で緩徐に話をしていた。注視方向性の水平眼振、垂直方向性の眼球運動障害があり、人形の目現象陰性。四肢で軽度の失調、動作緩慢、両手掌、両足底の異常知覚、右優位の腱反射を認めた。髄膜刺激徵候は陰性であった。検査所見；血液および生化学検査；白血球数の軽度增多(WBC9900)以外明らかな異常はなかった。髄液では圧は正常、有核細胞数5/ μ l(単:多9:6)、蛋白28mg/dl、糖56mg/dl(同時血糖87)、細胞診Class I、塗沫培養で細菌、結核菌陰性。墨汁法陰性。頭部CT、MRIで明らかな異常はなかった。入院後経過(経過図参照)；入院当初、ウイルス性脳炎や急性散在性脳脊髄炎(ADEM)を疑い直ちに治療した。ADEMに対してステロイドを、単純ヘルペス脳炎も否定できないためAciclovirを開始するも、意識レベルは悪化し入院3日後にはJCSにて200点となり、痛覚刺激で右上下肢を軽度動かす程度となった。また垂直方向性だけでなく水平方向性の眼球運動障害も加わって、全外眼筋麻痺となり左のskew deviationもみられた。12月2日のクリプトコッカス(Cr)抗原¹⁾が血清で陰性だが、髄液で64倍と陽性であったためCr性脳炎を疑いfluconazole400mg/日を開始したところ約3週後に意識が清明となった。眼球運動障害も約4週後に消失した。また意識軽快とともに高度の四肢麻痺が明らかになったが上記治療とともに軽快し■年1月中旬には消失した。Cr抗原は1月8日には血清、髄液ともに陰性化した。

【考察】1. 中枢神経系のCr感染症のほとんどは髄膜炎または髄膜脳炎となるが、本例は眼振、眼球運動障害、失調などの症状より脳幹を中心とする脳炎の1例と考えられた。2. 今まで健常成人での髄膜炎を伴わないCr脳炎の報告例は4例²⁻⁵⁾と稀であり、本例で5例目である。

【結論】1. 健常成人に生じたCrによる脳炎の1例を報告した。2. 本例は脳幹を中心とする脳炎の1例と考えられ、Cr抗原の測定により診断できた。3. Fluconazole投与が有効と思われた。4. 急性ないし亜急性の脳炎の原因の1つとしてCr脳炎の可能性がある。髄液の培養、墨汁法でCrが検出されなくとも他に原因が明らかでない場合はCr抗原の測定が重要と思われる。

【文献】1. 篠田孝子、池田玲子、西川朱實ら：クリプトコッカス症診断用ラテックス試薬の開発と評価。真菌誌、30, 211, 1989

2. 風早靖子, 矢吹聖三: 脳波上周期性放電を呈したクリプトコッカス脳炎の1例. 臨床神経学, 23, 783, 1983
3. Steiner I., Polacheck I and Melamed E.: Dementia and myoclonus in a case of cryptococcal encephalitis. Arch Neurol, 41, 216, 1984
4. Walsh T. J., Schlegel R., Moody M. M. et al.: Ventriculoatrial shunt infection due to cryptococcus neoformans.: An ultrastructural and quantitative microbiological study. Neurosurgery, 18, 373, 1986
5. 渡辺幸夫, 鹿野昌彦, 大場みどりら: クリプトコッカスによる急性小脳炎の1例. 臨床神経学, 31, 658, 1991



アスペルギルス脳膿瘍の進展と治療効果を
頭部MRIで経過観察できた一症例

○八木祐吏1)、長谷川隆典1)、田中 尚1)、岩本直美1)、西本和弘、
中村雄作1)、高橋光雄1) (1) 近畿大学・医・神経内科)
中尾雄三2) (2) 近畿大学・医・眼科)

【症例】 *Aspergillus*は健康人に無害であるが、副鼻腔1) や眼窩2) から中枢神経系に直接浸潤することが報告されている。今回、我々は眼窩尖端部から側頭葉に進展したアスペルギルス脳膿瘍の一例で、その進展様式をMRI像で経時的に観察し、Amphotericin B 24時間持続静注法による治療効果を確認したので報告する。

症例は80歳の男性で、既往歴に特記事項はない。■■年1月13日、右眼瞼下垂と複視が出現、近畿大学眼科に入院。眼窩部腫瘍を疑われ、同年2月8日に蝶形骨洞生検を施行され、病理学的にアスペルギルス膿瘍と診断された。Fluconazole静注、経口投与され退院したが、同年8月14日、頭痛と軽度の意識障害が出現、神経内科に入院した。

一般内科学的には、体温37.9°C、血圧148/80mmHg、脈拍72/min、右眼瞼下垂と眼球突出(+)。神経学的所見：意識レベルはI-2、髄膜刺激症状(-)。右眼の光覚(-)、瞳孔散大、対光反射(-)。四肢の運動麻痺(-)、深部反射は左上下肢で亢進、病的反射(-)。入院時検査：WBC7800/mm³、RBC374万/mm³、GOT17IU/l、GPT12IU/l、Glu107mg/dl、BUN17mg/dl、Crn. 0.8mg/dl、K3.9mEq/l、CRP1.1mg/dl。T細胞・B細胞百分率、リンパ球サブセット正常。髄液：細胞数35/mm³、蛋白134mg/dl、糖60mg/dl、真菌培養陰性、胸部X線は異常なし。脳波：θ～slow α波が主体、生検標本(■■年1月13日)の病理所見：隔壁を有し、円筒状で均一な太さの菌糸がY字状に分岐し、抗アスペルギルス抗体染色陽性。MRI像では、蝶形骨洞から右眼窩部に大脳皮質と比較して、T1強調画像で等信号、Gd-DTPA(+)、T2強調画像で低信号を示す肉芽腫性病変、右側頭葉にT1強調画像で等信号、リング状にGd-DTPA(+)状、T2強調画像でhighを示す膿瘍性病変を認めた。Fluconazole静注800mg/日、flucytosine(5-FC)経口8g/日を投与したが、右視床、右後頭葉皮質表層、静脈洞の一部に、Gd-DTPA(+)の病変を認めた。■■年9月26日より、Amphotericin B 24時間持続静注法を開始し、眼窩尖端部の肉芽腫性病変の縮小とGd-DTPA(+)の減弱、側頭葉の膿瘍消失を認めた。

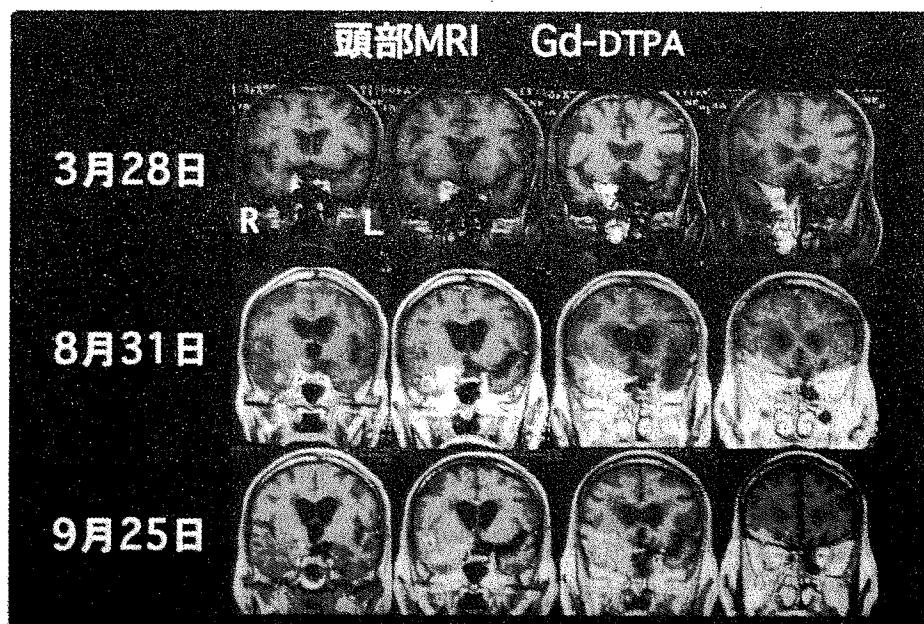
【考察】 ■■年3月28日の冠状断MRI像で、蝶形骨洞及び右眼窩尖端部に限局していた肉芽腫性病変は、同年8月18日には、右中頭蓋底へ連続性に進展し、右側頭葉に膿瘍性病変の形成を認めた。副鼻腔から頭蓋内への肉芽腫性病変の進展を評価するには、冠状断の造影MRI像による評価が適切と考えられた。また、膿瘍性病変は右視床にも形成され、T2強調画像で高信号を示すのは、液状性変化3) や壊死性変化4) を受けるためと考えられる。右後頭葉表層にはGd-DTPA(+)を示す

播種性病変を認めた。最近、内蔵性真菌症に対してAmphotericin B 24時間持続静注法は点滴時の悪寒や発熱がなく、低カリウム血症や腎障害などの長期投与に伴う副作用を引き起こさないことが報告されている⁵⁾。我々は初回量2.5mg/日で開始、2.5mgずつ增量して20mg/日を維持量とし、総量1100mgを投与した。持続静注に伴う副作用はなく、安全で有効性の高いことが示された。中枢神経真菌症に対しても24時間持続静注法は、副作用を軽減する方法として極めて有効であると考えられ、今後も症例の検討が望まれる。

【結語】MRI像で、眼窩尖端部の肉芽腫性病変と側頭葉の膿瘍性病変の進展様式を評価できた。Amphotericin-B 24時間持続点滴療法は、効果的で副作用の発現を認めなかった。

【文献】

- 1) Warden FR, Chikes PG et al : Aspergillosis of the paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol* 101 : 683, 1975
- 2) Hedges TR, Leung LE : Parasellar and orbital apex syndrome caused by aspergillosis. *Neurology* 26 : 117, 1976
- 3) Kawakami N, Nishizaki T et al : Aspergillus brain abscess in a patient with normal immunity. *Neurol MedChir(Tokyo)* 34 : 237, 1994
- 4) Cox J, Murtagh R et al : Cerebral aspergillosis: MR imaging and histopathologic correlation. *AJNR* 13 : 1489, 1992
- 5) 佐野元春、秋本佳久ら：急性白血病に伴う真菌感染症に対する Amphotericin Bの24時間持続注入療法. 化学療法の領域 5 : 119, 1989



経過中脳梗塞を併発した、肺炎球菌性髄膜炎の1例

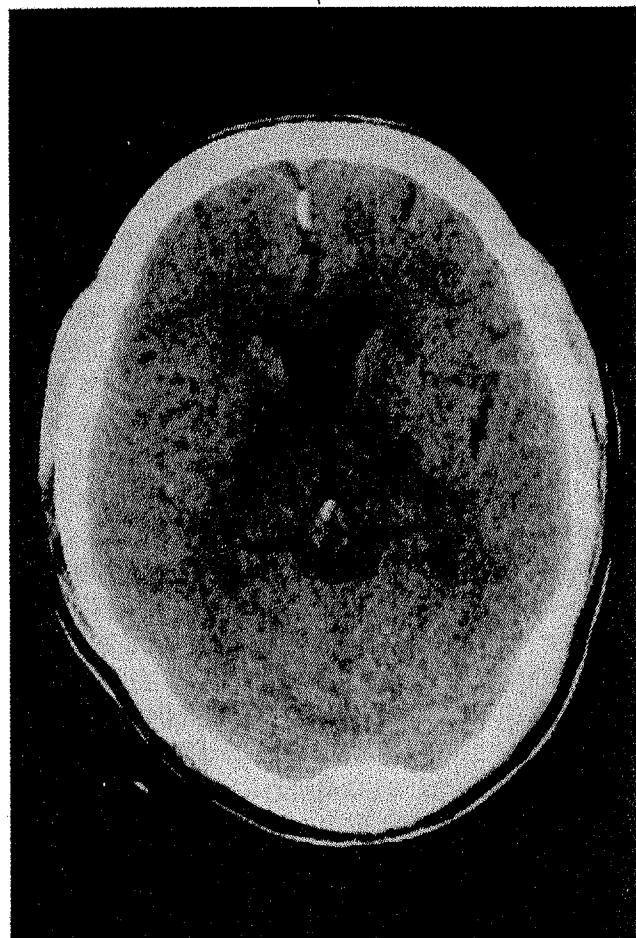
○向井公浩、山田治来、大野 学、柴田明徳、舟川 格、原 賢治、
安田 雄、寺尾 章（川崎医大・神経内科）

症例) 患者；36歳男性。主訴；頭痛、発熱、両耳が聞こえない。現病歴；[]年12月21日風邪症状が出現した。12月22日、突然難聴が出現したため近医に緊急入院。入院後激しい頭痛、項部硬直を認め、髄膜炎が疑われた。髄液所見は外観乳白色で細胞数は $267/\text{mm}^3$ 以上(单核球20%、分葉核球80%)、蛋白は 620mg/dl 、糖は 10mg/dl であった。培養にて肺炎球菌が検出され肺炎球菌性髄膜炎と診断された。cefotaxime sodium 2g、fosfomycin 1g/日が投与されたが軽快しないため、12月26日川崎医大に転院となった。転院時現症；体温 38.5°C 、神経学的所見は意識は清明から傾眠傾向、脳神経系では両側難聴と髄膜刺激徵候を認めた。検査所見；末梢血液検査では白血球数 $13100/\mu\text{l}$ 、髄液所見では初圧は $100\text{mmH}_2\text{O}$ 、終圧は測定不能、外観は乳白色、細胞数は $1925/\text{mm}^3$ (单核球16%、分葉核球64%)、蛋白は 84mg/dl 、糖は 16mg/dl 、Clは 116mEq/l であった。聴性脳幹反応では中枢伝導時間は正常であった。経過；転院後ampicillin 4g、ceftriaxone sodium 2g/日投与開始。12月30日、突然左中枢性顔面神経麻痺、左片麻痺が出現。翌12月31日の頭部CTで内包後脚から膝部、尾状核にかけ低吸収域(図)、1月6日の頭部MRIにて同部位はT1WIで低信号域、T2WIで高信号域、ガドリニウムで増強効果を示した。血管炎に伴う脳梗塞を疑いdexamethasone 4mg/日を1週間投与し、左中枢性顔面神経麻痺、左片麻痺は軽快した。

考察) 結核性髄膜炎や小児の細菌性髄膜炎にしばしば脳血管障害が続発することは比較的よく知られているが¹⁾、²⁾、成人の細菌性髄膜炎に脳梗塞を合併したという報告は稀である。原因としては、動脈炎に続発する血栓形成、静脈炎の関与、血管攣縮などが提案されている³⁾。我々の症例は36歳と比較的若年で、脳梗塞のリスクファクターはなく、十分脱水は補正されていると考えられる時期の発症であり、またステロイドが有効であった点から、血管炎の関与が考えられた。

参考文献)

- 1) Leiguarda, R. et al.: Ischemic infarction in 25 children with tuberculous meningitis. Stroke, 19:200, 1988
- 2) Igarashi, M. et al.: Cerebral arteritis and bacterial meningitis. Arch. Neurol., 41:531, 1984
- 3) 笹栗俊之ら：両側後大脳動脈領域の脳梗塞を併発した肺炎球菌性髄膜炎の1例. 臨と研 67:1467, 1990



顕著な脳障害を伴ったListeria monocytogenesによる髄膜炎
—治療上の問題点—

○田村正人、久保光正（長岡西病院・神経内科）
高須俊明（日本大学・医・神経内科）

症例：69歳、男性。■年11月25日より発熱、咽頭痛、咳、頭痛が出現し、28日当院内科に入院。cefotiam(CTM; 1日量2g)を投与したが、頭痛、発熱が増強、意識障害、眼球運動障害が出現し、髄膜刺激徵候が陽性となつたため、12月1日腰椎穿刺を施行、単核球優位の細胞增多を認め神経内科転科となつた。既往歴はParkinson病。体温38℃、呼吸30回／分で整、軽度の貧血と収縮期心雜音を聴取。開眼しているが、追視、発語および呼名に対する反応はみられず、髄膜刺激徵候が陽性。脳神経系では、眼球位置は右眼内転位、左眼半内転位、顔面知覚は痛み刺激にて顔をしかめ、顔面非対称なし。運動系では、ときに右上肢に自発運動がみられる以外は精査不能。左上肢の安静時振戦と持続性の吃逆がみられた。反射系では、口とがらし反射が陽性以外異常はなく、四肢協調運動および起立歩行は精査不能。知覚系は、右下肢先端の痛み刺激にて、足を動かす以外は精査不能であった。血糖、GOT、GPT、ALPおよびγ-GTPは高値、TPは低値、CRPは強陽性、軽度の貧血および白血球の核左方移動を認めた。胸部線X写真にて、左肺尖部に陳旧性胸膜炎を認めた。12月1日の髄液検査にて、細胞数181/3(多形核球1、単核球180)、蛋白945mg/dl、糖26mg/dl、その後培養にてListeria monocytogenes(菌量10³/ml以下)を検出した。抗菌剤に対する感受性テストでは、CTM; (+++), ampicilin(ABPC); (+++), sulfamethoxazoleとtrimethoprimの合剤(ST合剤); (+++), cefotaxime(CTX); 施行せず、であった。聽性脳幹誘発電位は、右側刺激ではI～V波は検出できず、両側および左刺激ではV波潜時の延長がみられた。頭部MRIは、12月1日のT₁強調では、大脳皮質の萎縮が認められる以外異常はなく、12月7日のガドリニウムによる造影では、脳実質に異常造影は認められなかった。11月30日の脳波では基礎律動が6～7Hzと徐波化し、左半球の前頭、中心、頭頂および側頭領野において基礎律動の出現が不良であるほか、不規則な徐波様のゆるやかな動搖を左半球の前頭葉外側部と側頭部に特に著しく認めた。12月15日では、不規則なδ波を少量認めるが、α波やθ波は認めず、全般的な平坦化を示した。転科時の髄液検査にて、糖濃度の減少と単核球優位の細胞增多を認めたため、抗生素投与中であるがまだ効果不十分な細菌性髄膜炎あるいは結核性髄膜炎を疑い、抗生素をCTX(1日量6g)へ変更するとともに抗結核剤(1日量isoniazid 400mg, rifampicin 600mgおよびstreptomycin sulfate 1g)の使用も開始した。また抗炎症・抗脳浮腫作用および非交通性水頭症の予防目的にて、

デキサメサゾン（1日量8mgより漸減）を投与した。その後髄液細菌培養の結果、Listeria monocytogenesが陽性となつたため、12月5日よりABPC（1日量8g）およびST合剤（1日量4g）へと変更した。12月5日には細胞数が $716/3\text{mm}^3$ まで上昇していたが、12月22日には $245/3\text{mm}^3$ まで改善し、意識障害、頭痛、項部硬直および外眼筋麻痺もいったんは改善した。しかし、緑膿菌による敗血症より汎発性血管内凝固症を併発し、12月26日より再び 39°C 台の発熱および意識障害の悪化がみられたため、抗生素はceftazidime（1日量3g）に変更、その後も発熱が続くため、1月3日より抗生素はimipenem（1日量2g）へ変更した。その後発熱および意識障害は改善はじめ、2月3日の細胞数は $16/3\text{mm}^3$ と著明に改善した。脳波所見では、11月30日左右差と平坦化、12月15日全般平坦化を認めたが、1月後半より改善を示し、1月31日左右差および平坦化はみられなくなった。

考察：成人におけるListeria髄膜炎は、悪性リンパ腫、白血病、転移性腫瘍、乳癌などの悪性腫瘍、腎移植、膠原病、特発性血小板減少性紫斑病などでcorticosteroidや免疫抑制剤投与を受けている患者、慢性アルコール症、糖尿病やサルコイドーシスなどの基礎疾患を有する者および高齢者に多いが、本例は免疫不全を呈する基礎疾患を有さなかった。健常成人に発症したListeria菌による髄膜炎、髄膜脳炎および脳幹脳炎の報告も散見され、compromised hostのみの問題ではないと考えられる。Listeria髄膜炎は細菌性髄膜炎に属するが、髄液所見では単核球優位の細胞增多を呈することがあり、特に髄膜脳炎や脳幹脳炎でその傾向が強い。本例の髄液所見の特徴は、単核球優位の細胞增多と糖濃度の減少であり、この点からは結核性髄膜炎や真菌性髄膜炎との鑑別が困難であり、このことは薬物治療の上で重要な問題と考えられる。本例の場合、髄液培養にてListeria monocytogenesが同定されたため、抗生素をABPCに変更し功を奏したが、培養陰性の場合は、本症が急性髄膜炎であることを除けば、結核性髄膜炎や真菌性髄膜炎との鑑別が困難となる場合がある。Listeria髄膜炎に対しては、ABPCやST合剤など有効な抗菌剤が多いが、起炎菌不明の細菌性髄膜炎に対して、first choiceであるCTXが本症には無効である点に注意が必要である。副腎皮質ステロイド剤の短期大量療法は、細菌性髄膜炎においても、炎症や脳浮腫の軽減および髄膜の瘻着や滲出物による非交通性水頭症の予防に有用と思われ、本例に対しても有効であった。著明な意識障害、外眼筋麻痺、持続性の吃逆、難聴、脳波上の左右差と平坦化および聽性脳幹誘発電位におけるV波潜時の延長などを認めたことは髄膜のみならず脳実質の病変が強かつたことを示し、髄膜内の血管炎による虚血性脳病変のほかListeria菌による脳実質の炎症性病変の存在が推察された。

結論：髄液に単核球優位の細胞增多と糖濃度の減少がみられた場合、結核性および真菌性髄膜炎のほかListeria髄膜炎を考慮し、抗生素を選択する必要がある。

小児の細菌性髄膜炎に対するデキサメサゾン投与と脳萎縮との関連

○白井高司,下山田洋三,小林昌和,小池通夫(和歌山県立医科大学・医・小児科)
宮代英吉(和歌山労災病院・小児科)
出沢 亨(紀南総合病院・小児科)

目的:

小児科の細菌性髄膜炎に後遺症予防の目的で投与されるデキサメサゾン(以下DXM)については、いまだに議論の別れるところである。特にその副作用としての脳萎縮は、問題が多いにも関わらずそれについての報告はほとんどない。今回我々は、DXM投与と脳萎縮の関連性について検討を行った。

対象:

1990年11月から1995年9月に当科および関連2病院に細菌性髄膜炎で入院した13例を対象とし、全例にDXMを投与した(投与群)。1984年11月から1988年8月に当科に入院したDXM非投与の細菌性髄膜炎7例を対照群とした。各群の患者背景を表1に示す。起炎菌(インフルエンザ桿菌、肺炎球菌)は、両群間に差はなかった。また、入院時の検査値(血清CRP、髄液細胞数、蛋白、糖)にも両群間に有意差はなかった。

方法:

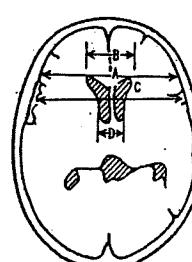
初期治療の抗生素は、投与群はABPC+CTXの組み合わせで治療開始したもののが最も多く、計8例であった。その他、ABPC+CTR 2例、ABPC+LMOX 3例であった。対照群では全例ABPC+LMOXの組み合わせで治療開始した。

DXMの投与法は特に決まったプロトコールはなく、1日の投与量は、0.1mg/kg×3回が2例、0.15mg/kg×3回が4例、0.15mg/kg×4回が4例、0.2mg/kg×3回が3例であった。投与日数は3日から11日で、1日の投与回数を漸減したものが3例あった。総投与量は1.29mg/kg～3.0mg/kgであった。

脳萎縮の簡便な評価として、頭部CT上の一元的な変化を計測し、以下の指標を計算した。CT上モンロー孔のレベルの左右側脳室前角の横径を同一直線上の頭蓋内板横径で除した値をBifrontal-index(BF)とした。またCT上同レベルの左右側脳室体部の横径を同一直線上の頭蓋内板横径で除した値をBicaudate-index(BC)とした(図1)。

表1 患者背景

	投与群 13例	対照群 7例
男:女	7 : 6	3 : 4
年齢	1か月～4歳 M=1歳7か月	7か月～3歳 M=1歳10か月
起炎菌		
インフルエンザ桿菌	10	5
肺炎球菌	3	2



$$\text{Bifrontal index} \\ BF = B / A \\ \text{Bicaudate index} \\ BC = D / C$$

図1 脳萎縮指数の計測方法

結果：

1. 臨床経過

各群の臨床経過を表2に示す。入院時にすでに硬膜下液貯留を合併していたものが投与群では4例、対照群では2例あった。38℃未満に解熱するまでの日数は、有意差はなかった。CRPが10mg/l未満になるまでの日数は、投与群が平均8.2日、対照群が平均13.8日で、投与群の方が有意に短かった($P<0.01$)。DXM投与では投与終了後2-3日後に再発熱することがあると報告されているが、我々の例でも13例中7例(54%)に再発熱(38℃以上)を認めた。しかし、対照群でも7例中3例(43%)に認め、両群間に有意差はなかった。

2. 脳萎縮指数の変化(図2)

入院時と、DXM投与終了時と、治癒後におけるそれぞれの脳萎縮指数を比較すると、BFでは入院時とDXM投与終了時とで有意な脳萎縮指数の上昇を認めた。対照群では入院時と入院6-8日での脳萎縮指数を比較したが、上昇は認めるものの有意差はなかった。

3. 萎縮率の比較(図3)

脳萎縮指数の変化を表すために、萎縮率を以下のように定義する。

$$\text{萎縮率} = \frac{\text{萎縮指数の後値}}{\text{萎縮指数の前値}}$$

図3に示すように、BFでは投与群のほうが対照群よりも萎縮率が高く、有意差があったが($P<0.03$)、CFでは有意差はなかった。

4. DXM総投与量と脳萎縮率の相関関係(図4)

BFでの脳萎縮率はDXM総投与量と有意な相関を示した($R=0.66$, $P<0.05$)。DXM総投与量が多いほど脳萎縮の程度が強いといえる。

考察：細菌性髄膜炎に対するDXM投与の有効性は1980年代後半から多くの報告がある。今回の我々の検討でDXM投与によってより強い脳萎縮が生じ、DXMの総投与量と脳萎縮の程度には相関が認められた。しかし、今回の検討では予後との関係は論じておらず、予後を含めた総合的評価が必要がある。

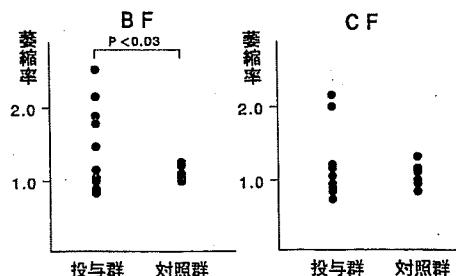


図3 投与群と対照群の萎縮率の比較

表2 臨床経過

	投与群 13名	対照群 7名
硬膜下液貯留	4名	2名
解熱 38℃未満までの日数	0~4日 (M=1.3日) $P<0.01$	0~6日 (M=1.8日)
CRP 10mg/l未満までの日数	5~14日 (M=8.2日)	7~23日 (M=13.8日)
再発熱例	7名 (54%)	3名 (43%)

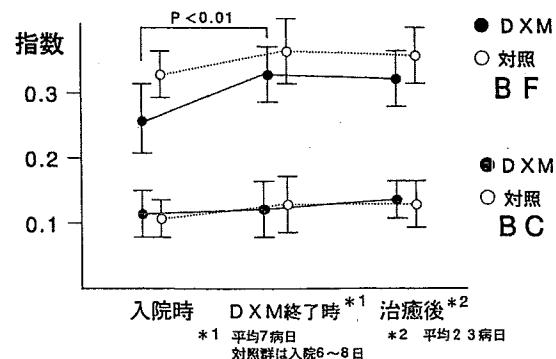


図2 臨床経過と脳萎縮指数

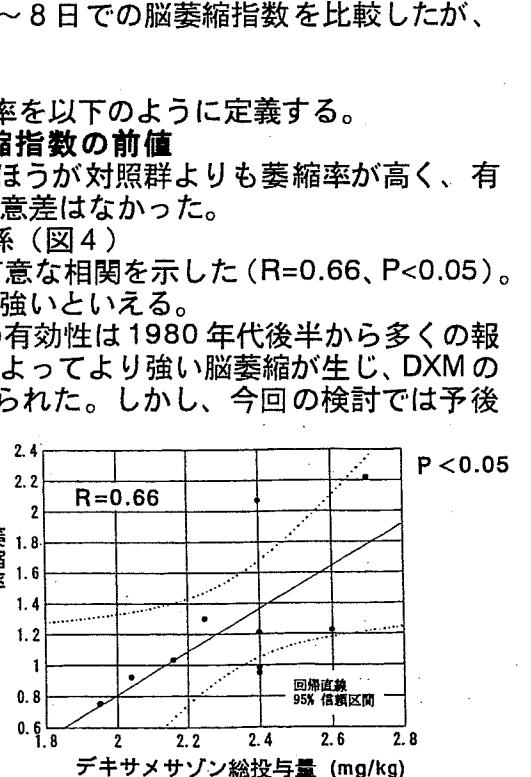


図4 デキサメサゾン総投与量と脳萎縮率の相関関係

脳神経障害を呈する抗生物質有効例の臨床的検討

○植田勇治, 大越教夫, 玉岡 晃, 林 明人, 水澤英洋, 庄司進一
 (筑波大学臨床医学系神経内科)

【目的】

脳神経障害の基礎疾患は多彩で、時に診断・治療に苦慮することがある。我々は脳神経障害を呈する抗生物質有効症例について、臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

【方法】

1976年10月から1995年12月までの間に当科に入院した患者3,058名のうち脳神経障害にて抗生物質が有効であった症例について、基礎疾患、障害脳神経、炎症反応の有無、髄液所見、単純X線、CT・MRI所見、抗生物質の投与期間について検討した。

【結果】

症例は7例(男3女4)で年齢は39歳から67歳、基礎疾患は副鼻腔炎4例、肥厚性硬膜炎3例であった。障害脳神経は、副鼻腔炎例ではⅢ(3例)、Ⅳ(1例)、Ⅴ(1例)、Ⅵ(2例)で、上眼窩裂や海綿静脈洞付近の障害が示唆された。肥厚性硬膜炎例では片側性、一部両側性に多数の脳神経が連続して障害されていた(V～XI, Ⅲ～XI, Ⅱ～XI)。副鼻腔炎では、臨床検査にて白血球数の増加が1例、赤沈・CRPの上昇が1例で、全例で髄液所見は正常であった。単純X線では2例、CT・MRIでは3例で副鼻腔炎に伴う異常所見を認めた。肥厚性硬膜炎では、全例で白血球数の増加、赤沈・CRPの上昇、髄液細胞数・蛋白の増加を認めた。単純X線で明らかな異常は認めず、CT・MRIでは全例で広範な硬膜の肥厚を認めた。抗生物質の投与期間は副鼻腔炎例では2～4週間、肥厚性硬膜炎例では3～4か月で著明な改善を認めた(表参照)。

【考察】

当科入院症例で抗生物質が著効を示した症例は、基礎疾患として副鼻腔炎と肥厚性硬膜炎の2つがあり、それらについて若干の考察を加える。

1. 副鼻腔炎：副鼻腔炎に続発する神経障害については古くから知られ、第Ⅱ～第Ⅵ脳神経障害が多い¹⁾。診断は画像所見や鼻症状が認められる場合には比較的容易である。しかし、明確な副鼻腔炎症状がなく、画像上軽微な変化しか認めない場合には診断に苦慮することがあり、詳細な画像診断に加え、抗生物質の投与を考慮する必要がある。

2. 肥厚性硬膜炎：原因としては一般細菌、結核菌、真菌などの感染症によるものに加え、膠原病、原因不明のものなど多彩である。感染症によると思われるものでも原因菌が同定された例は僅かであ

るが、最近、西岡ら²⁾が生検した硬膜より*Propionibacterium acnes*を検出している。我々の3例でも原因菌は同定されなかつたが抗生素質の長期大量投与により臨床症状が改善しており、感染症が否定できず特に中耳炎や副鼻腔炎を合併した硬膜炎症例には、ステロイドや抗結核薬の投与だけでなく、抗生素質の長期投与も考慮が必要と考えられる。

【結論】

脳神経障害を呈する抗生素質有効例（副鼻腔炎4例、肥厚性硬膜炎3例）の臨床的検討を行った。副鼻腔炎による脳神経麻痺は、炎症反応が陰性で、画像上軽微な変化しか認めない場合があり、注意が必要である。肥厚性硬膜炎では多発脳神経障害を呈することが多く、ステロイド、抗結核薬に加えて、抗生素質の長期投与を検討する必要がある。副鼻腔炎例では2～4週間、肥厚性硬膜炎例では3～4か月の抗生素質継続投与が必要であった。

【文献】

- 1) 石川進ら：臨床神經，25：1184, 1985
- 2) 西岡ら：臨床神經，35：526, 1995
- 3) Adachi M et al: Internal Medicine 34:806, 1995
- 4) Masson C et al: Neurology 43:1329, 1993
- 5) Deans J AJ et al: J Laryngol otol 105:1072, 1991

表.

脳神経障害を呈する抗生素質有効例の臨床的検討

年齢性 別	障害部位	炎症反応	膿液所見	X線所見	CT・MRI所見	治療期間
副鼻腔炎						
39M	L III	異常なし	異常なし	異常なし	左篩骨洞 内膜肥厚	3週間
48M	L III	WBC 20400	異常なし	異常なし	左篩骨洞、蝶形骨洞液貯留	4週間
48M	R III~VII L III~V	異常なし	異常なし	左上頸洞 の液貯留	左上頸洞 の液貯留	2週間
52F	RV VI LV VI	ESR16 CRP(+)	異常なし	両上頸洞の 含気消失	未確認	2週間
肥厚性硬膜炎						
67F	LV~X RXI	ESR141 CRP9.7	細胞無数 蛋白3500	異常なし	小脳テント、後頭 蓋窓硬膜肥厚	4か月
55F	L III~XI	ESR113 CRP10.1	細胞33 蛋白168	異常なし	頭蓋底 硬膜肥厚	3か月
60F	L II~XI	ESR46 CRP1.1	細胞18 蛋白166	異常なし	左小脳テント 硬膜肥厚	4か月

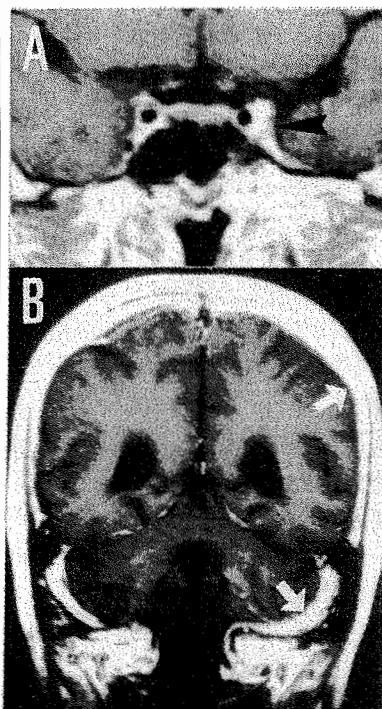


図. 症例のMRI像 (Gd-DTPA増強T1強調画像)

A. 副鼻腔炎例(48M): 眼窩尖端から海綿静脈洞周囲にGd-DTPAで増強される病変（矢頭）を認める。

B. 肥厚性硬膜炎例(67F): 後頭蓋窓および大脳穹隆部硬膜にGd-DTPAで増強される肥厚（白矢印）を認める。

Pyomyositis の 1 症例

○村上宜也, 奥田弘美, 松本尚久, 安東美波留 (平井病院神経内科)
 奥田亮宏, 島岡宏行, 石田仁志, 上松耕太 (同 整形外科)
 村田顕也, 中室卓也, 錫村明生, 高柳哲也 (奈良県立医大学神経内科)

Pyomyositis (化膿性筋炎)は本邦では比較的稀とされ、その報告例も少ない。今回我々は、Crohn病の寛解中に下腿にPyomyositisを生じたと考えられた症例を経験したので報告する。

症例

症例は30歳男性。主訴は右下肢痛。家族歴には特記すべきことなし。既往歴では17歳頃からCrohn病があり、23歳時に回盲部切除を受けた。今回の入院前2年間はステロイド、サラゾビリンの内服はしていない。海外渡航歴もない。現病歴は■年8月、特に誘因なく右側優位の両下腿の疼痛が出現し徐々に増強するため、当院整形外科へ精査目的にて入院。脊髄造影・椎間板造影には異常所見は認めなかつたが、疼痛に対し対症的にステロイド療法(メチルプレドニゾロン1g/day、3日間)を施行。約4日間は症状の寛解をみたが、その後右下腿痛が再燃増悪したため当科紹介となつた。

現症：一般内科的所見；午後に全身倦怠感を伴う37℃台の発熱が持続。胸腹部に著変なく、甲状腺の腫大及び病的リンパ節腫大も触知しない。神経学的所見；意識清明・見当識障害なし。運動系では右下腿後面に熱感・腫脹・圧痛を認めたが、波動はなし。筋力低下・反射の異常を認めず。脳神経系、知覚系および協調運動系には著変を認めない。

血液検査：血算では核の左方移動を伴う白血球增多($10,500/\text{mm}^3$)あり。生化学検査では、肝機能・腎機能及び電解質等に著変を認めず。筋逸脱酵素の上昇は認めなかつたが、ミオグロビンが 102 ng/ml と軽度上昇していた。免疫学的検査では、CRPの軽度の上昇とIgAの相対的増加を認めたが、抗核抗体や抗Jo-1抗体等は陰性で、膠原病を示唆する所見はない。

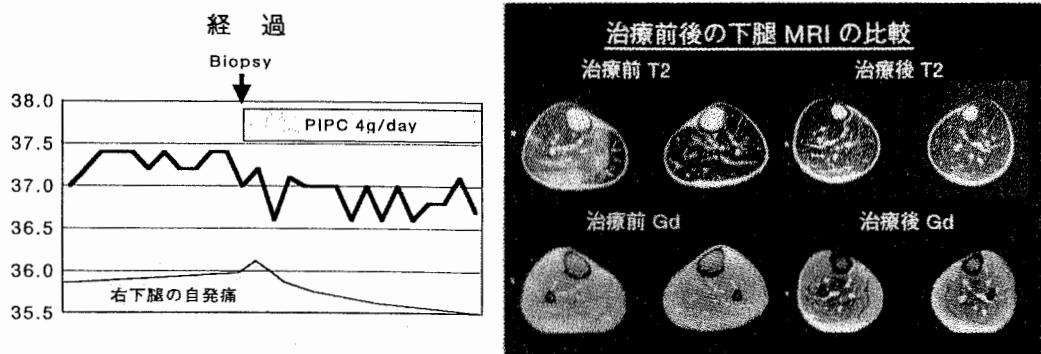
髄液検査：明らかな異常を認めない。

針筋電図所見：右腓腹筋にて、少量の low voltage polyphasic discharge を認める。

MRI所見：右側の下腿の腓腹筋外側頭及びヒラメ筋に限局して、T2強調像でまだら状の高信号域があり、同部はガドリニウムによる増強効果が認められ、炎症性変化が示唆された(図右)。

病理所見(右腓腹筋外側頭)：明かな壞死線維・再生線維は認めないが、筋線維間の結合織はやや浮腫状を呈する。単核球を主体に、多核球などの細胞浸潤がendomysiumを中心に認められ、血管周囲にも一部細胞浸潤を認めたが、筋線維内への細胞浸潤はなかつた。

入院後経過：上記の経過および結果より、細菌等による何らかの感



染性筋炎の可能性を考え、ピペラシリン(PIPC)の1日4グラムの点滴投与を開始したところ、それまで持続していた微熱が速やかに解熱し、右下腿後面の自発痛も4日目頃より漸次改善した(図左)。PIPC投与後のMRI像では、腓腹筋外側頭及びヒラメ筋のT2強調像でのまだら状の高信号域はなく、増強効果も消失していた。

考察

本症例は、臨床像・画像的検査から局所性の筋疾患と考えられたこと、間質を主体にした細胞浸潤の病理像からは炎症性筋疾患が示唆されたこと、血液検査上は核の左方移動を伴う白血球增多を認めたが、血清学的検査では膠原病を疑う所見に乏しいこと、ペニシリン系抗生物質の投与で速やかに臨床症状の改善が得られたことより、組織からの細菌の検出は行いえなかつたが、Pyomyositisと診断した。Crohn病に随伴したPyomyositisの報告は、1993年のFamら¹⁾の31歳女性例、1995年のLaoら²⁾の18歳男性例などがあるが、我々が検索し得た限り、本邦においての報告例はない。本症例において、両者の関連は明かではないが、Crohn病では、PHAによる末梢血リンパ球幼若化反応などの、非特異的免疫反応は低下しているという報告が多く³⁾、本症例でも、これら免疫反応の低下が、本来は感染への抵抗性が高いとされる筋組織への細菌の侵入を容易ならしめた可能性が推察された。

結語

1. Crohn病の寛解中に発症した初期のPyomyositisと考えられた症例を報告した。
2. 発症機序としてCrohn病の免疫学的異常との関連が推察された。
3. 診断・経過観察に筋MRIおよび筋生検がきわめて有用であった。

参考文献

- 1) Fam AG: Pyomyositis; early detection and treatment. J Rheumatol 20:521-524, 1993
- 2) Lao J: Pyomyositis in a patient with Crohn's disease. J Pediatric Gastroenterology and Nutrition 20:347-350, 1995
- 3) 日比紀文：炎症性腸疾患の成因と治療-Crohn病. 日内会誌 82 663-668, 1993

Ofloxacin が有効であった活動性の癩の 1 例

○望月葉子¹⁾, 大石 実¹⁾, 西山千秋²⁾, 飯田利博²⁾, 高須俊明³⁾

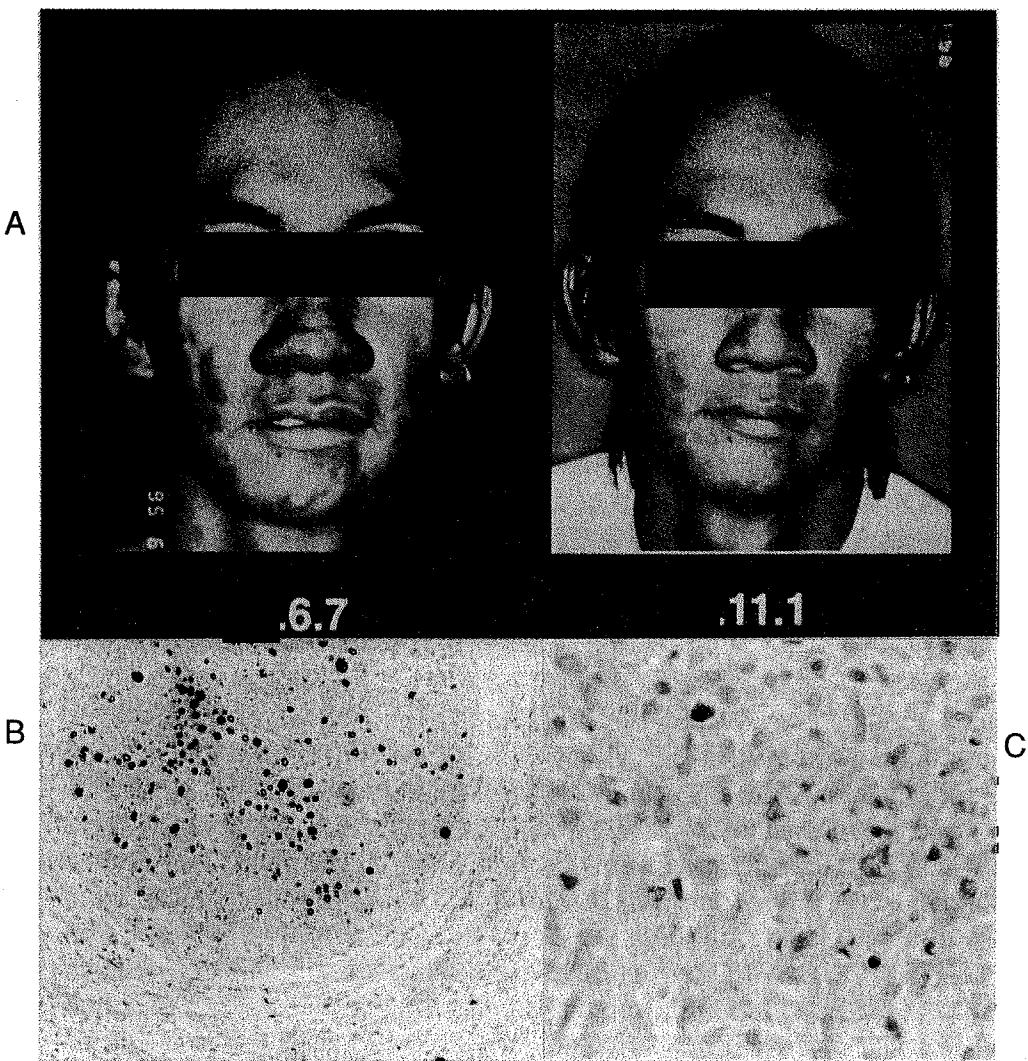
(¹⁾日大練馬光が丘病院・神経内科, ²⁾皮膚科, ³⁾日本大学・医・神経内科)

目的; 近年日本での癩の発症はごく僅かである。治療は WHO により dapsone, rifampisin, clofazimine を併用する多剤併用療法が勧められているが¹⁾, 最近 ofloxacin が有効であるとの報告がある。われわれは, ofloxacin 単剤による治療が有効であった癩の 1 例を経験したので報告する。

症例; 25 歳, 男性。フィリピン人。■■■年8月に左下肢にしびれ, 10 月に左下肢に紅斑が多発し進行。■■■年1月, 顔面にも皮疹が出現。■■■年6 月7日当院受診。顔面には結節が多発し(図A左), 耳介の腫脹浸潤が認められた。体幹, 四肢には, 円形で鶏卵大までの浸潤性紅斑が不規則に多発し, 色素脱出斑もみられた。大耳介神経肥厚, 右小指外転筋, 右小指対立筋に軽度筋力低下, 右小指外転筋に軽度の筋萎縮があり, 右尺骨神経領域, 両下肢末梢の全知覚低下, 両下肢の皮疹部の痛覚低下を認めた。血液 PCR 法で癩菌陽性。右小指外転筋針筋電図で, 安静時に陽性鋭波(P 波)がみられた。左腓腹神経生検では, 有髓神経線維の脱落と軸索変性があり, 神経周膜, 内膜に多数の組織球, 類上皮細胞とリンパ球の浸潤を認めた(図B)。左腓骨筋生検では血管周囲に組織球, リンパ球の浸潤を認めた。顔面の皮疹の生検では, 真皮浅層から深層に泡沫細胞, リンパ球を含む組織球, 類上皮細胞が大小の肉芽腫を形成。抗酸菌染色で, 皮疹の泡沫細胞内, 神経周膜と腓骨筋内の組織球内, 神経線維束内に癩菌が多数認められた(図C)。6月21日より ofloxacin 300 mg/日投与を行った。7月下旬より皮疹, しびれは改善し, 右小指外転筋筋電図で P 波は検出されなくなり, 11 月には皮疹は図A右の如く改善した。

考察; 本症例は, 第 6 回国際癩学会方式および Ridley-Jopling による病型分類²⁾の borderline-lepromatous (BL) 型と診断した。これまでの癩での ofloxacin 単独療法の報告で, BL 型での報告は, 本例を含めて 5 例しかない^{3,4)}。現在のところ 5 例とも有効だが, 今後さらに多くの症例での検討が必要と思われる。

結論; 1. 日本で発症した癩の 1 例を報告した。2. 臨床像, 組織像から第 6 回国際らい学会方式および Ridley-Jopling による病型分類の BL 型と診断した。3. Ofloxacin 300 mg/日投与で皮疹と末梢神経障害が改善した。



図A左. 治療開始前の顔面. 大小の柔らかい淡紅色の結節が多発. 図A右. ofloxacin 投与 5 カ月目の顔面. 皮疹は改善. 図B. 左腓腹神経. Multifocal に有髓神経線維が著明に脱落し, 稀に軸索変性を認め, 神経周膜に細胞浸潤を認めた. (エポン包埋トルイジンブルー染色, $\times 157$). 図C. 左腓腹神経. 組織球内に多数の癰菌を認めた. (Ziehl-Neelsen 染色, $\times 1423$).

文 献

1. World Health Organization Study Group: Chemotherapy of leprosy. WHO Tech Rep Ser 847, 1994
2. 加藤英行, ら: 癰の病型分類—Ridley-Jopling の分類について—. 皮膚臨床 19; 489, 1977
3. 杉田泰之, ら: オフロキサシン (OFLX) が効果を示したらいの 1 例 (会). 皮膚科学会誌 104; 339, 1994
4. Ji B., et al: Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. Antimicrob Agents Chemother 38; 662, 1994

全身性紅斑としびれにて発症し、下肢筋力の低下を認めたツツガムシ病の一例

○下畠光輝、丹野芳範、松原奈絵、相馬芳明、辻 省次

(新潟大学脳研究所 神経内科)

益子正義、斎藤弘行、柴田 昭 (新潟大学医学部 第1内科)

【症 例】 患者：51歳女性、主婦

(主訴) 四肢末梢のしびれ、発熱・倦怠感、全身の紅斑

(家族歴、既往歴) 特記事項なし

(現病歴) [REDACTED]年5月13日、38℃台の発熱出現。翌14日、全身の紅斑、下肢遠位部のしびれ感が出現し、5月18日某院内科に入院。セフェム系抗生物質の投与にも拘わらず、38℃台の発熱が持続し肝機能障害、DIC、呼吸困難感が出現した為、5月24日当院第1内科に入院。骨髄穿刺にて著明なhemophagocyteを認め悪性組織球症の疑いにて化学療法及びDICの治療が行われたが、その後も四肢のしびれ感が持続する為5月31日当科外来初診、6月12日当科兼科となった。

(当科外来受診時現症) 一般身体所見では、全身に痴皮形成を伴った色素沈着と肝脾腫(2横指)，踵周囲に強い筋痛を認める。リンパ節は触知しない。

神経学的所見では、意識清明、髄膜刺激症状なし。脳神経系は異常なし。運動系では下肢で筋トーヌスの低下と近位筋にMMT4レベルの筋力低下を認める。Mann徵候、Gowers徵候陽性で、歩行は不能。四肢のDTR亢進を認めるが、病的反射は認めない。知覚系では、上肢は両側肘関節より遠位部、下肢は鼠径部以下に遠位部優位のdysesthesiaを認め、下肢の振動覚は軽度低下が認められた。

(検査成績) 当院入院時(第12病日)の検査所見では 血小板2.7万、Fibrinogen 88.4 mg/dl、FDP 56.2 μg/mlとDICの所見を認める。生化学では、GOT 333、GPT 129、LDH 2429、ALP 693、γ-GTP 119、ChE 129と肝機能障害を認め。血清検査ではCRP15.8、Weil-Felix反応320倍と高値、髄液検査(第31病日)では、細胞数1/3(単核球)、prot. 49、IgG 5.0、マクロファージの活性化の指標であるネオオブテリン高値 103.48 pmol/ml (20.47±5.2) を認める。蛍光抗体法による抗ツツガムシ抗体価は、IgMにてカープ株1280倍、カトー株640倍、ギリアム株160倍と有意な上昇を認めた。電気生理学的検査では、下肢でF波の導出が不能であったが、末梢神経伝導速度、体性感覚誘発電位は正常であった。

(臨床経過) 入院当初、著明な炎症所見とDICが見られ、骨髄穿刺にて著明なhemophagocyteが認められ、悪性組織球症の疑いにて化学療法(T-COP療法)を行うと共に、thrombomodulin及びnafamostat mesilateによるDICの治療、抗生素質Imipenem / cilastatinによる治療を行ったが、症状の改善は認められなかつた。しかしその後、一時併用したMinocycline (MINO)により解熱傾向が見られた事、Weil-Felix反応が高値である事、5月初旬に南蒲原郡栄町内の山林に山菜採取に出かけている事、患者は強く否定しているものの左臀部に刺口が疑われる事からツツガムシ病を疑い、抗体価の測定と同時にMINOの再投与を行い炎症所見、肝機能障害、DICは順調に回復した。一方、神経学的には、第26病日頃から一時下肢のBabinski反射の出現が見られたが、MINOの再投与と共にdysesthesiaは徐々に改善し、上下肢共 DIP関節より末梢の軽度のしびれを認めるのみになつた。また、下肢の病的反射も消失し、筋力もGowers徵候陰性、ADLも独歩可能

なレベルにまで回復したため、6月29日兼科解除となった。

【考 察】 ツツガムシ病は、古典的ツツガムシ病と新型ツツガムシ病に分類されるが、本例は感染地、発症時期などから新型ツツガムシ病と考えられる。新型ツツガムシ病は、古典的ツツガムシ病に比べ、一般に症状が軽く神経症状の合併も少ないとされている。本例は、新型ツツガムシ病にも拘わらず、重篤な全身症状と神経症状の合併が見られた点が特徴と考えられる。

ツツガムシ病の多数例の報告における神経症状に関する記載のほとんどは海外の報告例で、意識障害、難聴、痙攣、髄膜炎など中枢神経症状が主体で、病理学的には、単核球主体の細胞侵潤による局所の神経症状が主体であると考えられている。知覚障害、筋力低下、腱反射異常などの頻度は1～5%程度と少なく、その機序に関しても明らかな記載はない（表1）。一方本邦では、神経症状に言及した文献は極めて少なく、古典的ツツガムシ病に関しては、昭和28年に桂らが54症例中、意識障害が約50%，難聴、吃逆、失禁等が十数%，筋痛が約60%に見られ、死亡例の一部に四肢末梢のしびれ感がみられたと報告しているのみである。一方、新型ツツガムシ病では神経症状の合併例の報告は少なく、意識障害、髄膜炎の報告例が散見される程度である。知覚障害については鈴木らが簡単に記載しているのみで十分な検索はなく、今後の症例の積み重ねが重要と考えられる。

【結 論】 (1) 発症初期から四肢末梢の感覚障害を呈したツツガムシ病の一例を報告した。(2) 新型ツツガムシ病に伴う神経症状に関する報告は少なく、特に知覚障害を呈した例は極めて稀である。今後、新型ツツガムシ病においても神経症状の合併の有無について、注意深く観察する必要があると考えられる。

- 【文 献】
1) 鈴木俊夫 他 感染症雑誌 第55号第9号 P. 642-648
2) 白川健一 他 新潟医学会雑誌 第94巻第4号 P. 236-241
3) 桂 重鴻 日本傳染病學會雑誌 第27巻第3-4号 P. 1-19
4) Ripley HS Arch. Neurol. Psychiatry 56; 42-54, 1946
5) Node KB et al. Brain 76; 113-131, 1953

(表1)
【ツツガムシ病に伴う神経症状】

	Ripley (1946) 51例	Thomasら (1945) 64例	Sayenら (1946) 200例	Noadsら (1953) 180例	Barman (1973) 87例
中枢神経症状	9 (14%)				
髄膜刺激徵候			27 (14%)		6 (7%)
意識障害	17 (33%)	2 (3%)	84 (42%)	5 (3%)	3 (4%)
精神症状		1 (2%)		5 (3%)	
痙攣	17 (33%)	2 (3%)	12 (6%)	3 (2%)	
不随意運動		4 (6%)	26 (13%)		
難聴	34 (34%)	(28%)	多數		1 (1%)
耳鳴	26 (51%)		多數		
構語、嚥下障害	3 (6%)		5 (3%)		3 (4%)
その他	疼痛 25 尿失禁 17 視力障害 17				
末梢神経障害					
異常知覚	數例	1 (2%)	2～3 (1～2%)	10 (5%)	
筋力低下	數例		2～3 (1～2%)		
腱反射異常	數例				

HHV-6による急性脳症の1例

○倉地由季子¹⁾、畠山邦也¹⁾、能勢孝一郎¹⁾、矢沢健司¹⁾、

久保田雅也²⁾、岡明²⁾、榎原洋一²⁾、柳澤正義²⁾

¹⁾亀田総合病院小児科、²⁾東大病院小児科

1988年に乳時期の良性疾患である突発性発疹症の原因ウイルスの一つとしてヒトヘルペスウイルスVI型(HHV-6)が同定された。近年、HHV-6が、激症肝炎、脳炎、脳症等、様々な病態をも引き起こすという症例報告が散見されている。今回、我々は痙攣重積で入院後、不定型発疹を生じ、髄液中よりPCR法にてHHV-6のDNAを検出し、特異的な画像所見がみられた急性脳症の症例を経験したので報告する。

『症例』1歳0ヶ月男児。

主訴：痙攣重積。

家族歴：父に熱性痙攣の既往あり。患児は三体の第2子だが、第3子は癲癇と診断されている。

現病歴：■/1/26 感冒様症状、発熱の後、間代性痙攣を認め、ジアゼパムの投薬にて改善した。2/6 再度発熱を認め、ジアゼパムの予防投与をしたが、易刺激性を認めた。2/8 発熱時は投薬しなかったところ痙攣重積となり、救急車にて当院へ来院し、入院となった。

入院時現症：JCS III-200。瞳孔の左右差なし。対光反射正常。

両眼球上転傾向、四肢硬直傾向、陥没呼吸を認めた。

入院時検査所見：

血液ガス分析(酸素5L/min、静脈) PH 7.055、PCO₂ 29.4mmHg、

HCO₃ 8.2mEq/l、BE -21.3mEq/l

血液検査 WBC 5900/ μ l、Hb 11.8g/dl、Plt 35.6×10⁴/ μ l、

GOT/GPT/LDH 196/48/902 IU/l、CK 74IU/l、BS 362mg/dl、NH₃ 151mg/dl

乳酸/ピルビン酸 8.8/0.88mg/dl、アミノ酸/尿中有機酸 両者正常

CRP 0.01mg/dl 髄液検査 細胞数 2/ μ l、Glu 169mg/dl、Pro 8mg/dl

CT/MRI 特に所見なし 脳波 徐波化傾向あり

入院後経過：第2病日には解熱し自発開眼、四肢の動きを認めたが、眼球の焦点はあわず、追視も不可であった。第3病日より前胸部から全身へ広がる不定型発疹を認め、その後再度発熱した。髄液穿刺を行ったところ細胞数 4/ μ l、Glu 57mg/dl(血清 77mg/dl)、

Pro 20mg/dl、LDH 122 IU/lで、PCR法にてこの時の髄液からHHV-6のDNAが検出された。血液検査にて汎血球減少を認め、ヘルペス脳炎、重症ウイルス感染症を念頭に治療を開始した。第4病日より咽頭の分泌物の増加、時折酸素飽和度の低下、左上方共同偏視を認めた。

その後左顔面のピクツキ、右上肢の屈曲、左上肢の伸展、両下肢の脱力傾向を認め、眼球上転と全身性強直性痙攣へと移行し重積となつた。ジアゼパムの投薬にて強直性の痙攣は消失したが顔面のピクつきは残存し、フェニトインにて消失した。痙攣の強弱に伴い発疹

の増減を認めたが、痙攣がおさまるにつれて発疹は消退した。しかし、酸素飽和度の低下の頻度と程度が増し人工呼吸管理とした。この間、意識レベルはJCSIII-200であった。この後もGOT優位の肝酵素の高値は持続した。第5病日のCT(図-a)では軽度の脳浮腫と大脳半球のみのlow densityを認めたが、大脳基底核、視床、小脳は比較的変化が乏しかった。MRIではT2WIでU-fiberがhigh intensityとなった。第14病日のMRI(図-b)ではT2WIで軽度の脳萎縮、海馬の扁平化、U-fiberの不鮮明化、白質深部へhigh intensity域の拡大を認めた。約1ヶ月後の脳血流シンチ(SPECT)(図-c,d)では中心溝の周辺、両側視床・大脳基底核、後頭葉、小脳に明瞭な I^{123} IMPの集積を認めた。大脳半球は全体的に血流の低下を認めたが、左半球の方が集積は保たれていた。半年後のMRIでは大脳半球の萎縮は著明で、T2WIにて内包は不明瞭だが外包ははっきり認めた。神経学的には、一時は視覚機能異常を明らかに認めていたが、発症より約1年経った現在では追視は可能となりつつあり、運動機能も拙劣だが独歩が可能となっている。しかし、多動、自閉傾向は継続して認められ他人の認知は不十分で発語もいまだにない。

《考察》

HHV-6による脳症での病変の進展、分布を画像上にとらえたのは本例が初めてである。これが、直接あるいは間接的なHHV-6の影響を示しているか否かは不明であるが、以下のようなことが考察される。まず、より早く髓鞘化の始まる部分は障害が軽く、遅れて髓鞘化の始まる連合皮質などは障害が強い。よって、本例の病変形成には何らかの中権神經の発達特性、また感染に対する組織の感受性などが関与しているだろう。さらに、本例では白質の障害が皮質直下のU-fiberより順次内部構造へと進行している画像を得感染の浸潤経路などと関連すると思われた。

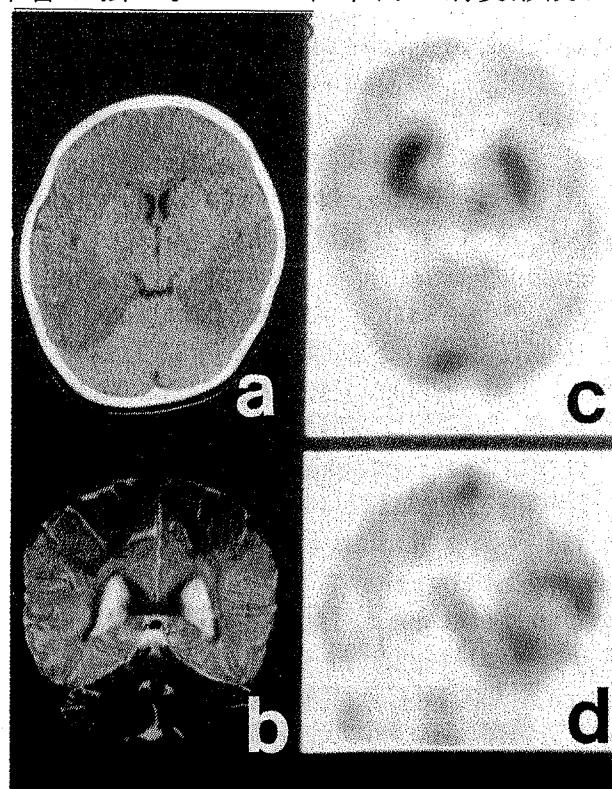
本例はReye syndromeを呈したと表明しても過言ではないといえるが、現在検討中である。

いずれにしても、今後さらなる症例の集積が望まれる。また、突発性発疹症の罹患に対し、その他の症状の合併に十分に留意すべきと思われた。

図-a:CT(第5病日)

図-b:MRI(T2WI)(第14病日)

図-c,d:SPECT(約1ヶ月後)



小児AIDS脳症患者におけるHHV-6の中枢神経内分布

○斎藤義弘、久保政勝、前川喜平（東京慈恵会医科大学小児科）
 Leon G. Epstein (University of Rochester, NY, USA)

目的 突発性発疹の原因ウイルスであるHuman herpesvirus-6 (HHV-6) は2歳までに約90%の小児が感染すると言われている。また突発性発疹の経過中に熱性痙攣や大泉門の膨隆などの神経症状をしばしば伴うことは良く知られ、しかも最近血清及びウイルス学的に証明し得たHHV-6による髄膜脳炎、脳症の報告例も散見され、HHV-6は高率に中枢神経内に直接侵襲し潜伏感染するのではないかと考えられている。そこで我々は小児のAIDS脳症患者の脳組織を用いてHHV-6の存在を調べてみた。

方法 検体は母子感染によりHIV-1に感染し、AIDS脳症で亡くなった6ヶ月から9歳までの5症例の脳組織である。ホルマリン固定パラフィン包埋切片にHHV-6のlarge tegument protein geneに特異的な750bpのジゴキシゲニンでラベルされたDNAプローブを用いたin situ hybridization法を行いウイルスゲノムの検出を試みた。ジゴキシゲニン標識プローブの検出にはalkaline phosphataseを用いたNBT/X-phosの検出系により青色の色素沈着が認められるものを陽性とした。また感染細胞の同定ならびにHHV-6の感染様式を調べるために免疫組織化学染色も行った。シグナルの検出にはavidin-biotin alkaline phosphataseとその基質であるNew-fuchsinを用いて鮮赤色の色素沈着が認められるものを陽性とした。

結果 in situ hybridizationの結果、5例中4例で大脳白質を中心に多数の細胞の核内にHHV-6ウイルスゲノムが検出された。同一切片上でのin situ hybridizationと免疫組織化学の二重染色の結果よりHHV-6は主にoligodendrocyteに感染し、ごくまれにastrocyte, microgliaそしてneuronにも感染していた。また少数だがHIV-1とHHV-6が同じ細胞に感染していた。しかしHHV-6のactive infectionの際見出されるearly nuclear phosphoproteinsとsurface glycoproteinsはin situ hybridizationで陽性の細胞内にも検出されなかった。なお凍結組織からDNAが得られた2症例についてlarge tegument protein gene領域のPCR産物内の制限酵素HindIIIの切断部位の有無によってHHV-6のサブタイピングを行ったが、AIDS脳症に感染しているHHV-6はtypeBであった。

考察 HHV-6はHIV-1の存在ならびに免疫抑制状態下で播種性に神経細胞内に感染しており、小児AIDS 脳症発症のcofactorとしてHHV-6が何等かの関与をしている可能性が示唆された。

文献

Hall CB, Long CE et al. (1994). Human herpes virus-6 (HHV-6) infection in children: Prospective evaluation for complications and reactivation. N Engl J Med 331:432-438

Caserta MT, Hall CB et al.(1994). Neuroinvasion and persistence of human herpesvirus-6 in children. J Infect Dis 170: 1586-1589

Dewhurst S, McIntyre K et al.(1993). Human herpesvirus 6 (HHV-6) variant B accounts for the majority of symptomatic primary HHV-6 infections in a population of US infants. J Clin Microbiol 31: 416-418

Knox KK and Carrigan DR (1994). Disseminated active HHV-6 infections in patients with AIDS. Lancet 343:577-578

Drobyski WR, Knox KK et al.(1994). Fatal encephalitis due to variant B human herpesvirus-6 infection in a bone marrow-transplant recipient. N Engl J Med 330:1356-1360

VAHS 様の徵候を呈しステロイドパルス療法が奏効した Human Herpes virus-6 感染症

○生坂政臣、太田宏平、本間 温、柴田興一、竹内 恵
内山真一郎、岩田 誠（東京女子医大・神経内科）

目的：human herpes virus 6（以下HHV6）は突発性発疹の原因ウイルスであることが明らかにされたが、乳幼児期に感染後、他のヘルペス属ウイルスと同様に潜伏感染する本ウイルスが、成人にどのような病態をもたらすのかは不明の点が多い。今回我々は、HHV-6によると思われるウイルス関連血球貪食症候群（以下VAHS）に類似した臨床徵候を呈した成人例を経験したので報告する。

症例：74歳女性。主訴は意識障害。既往歴には高血圧およびベル麻痺。家族歴、個人歴には特記すべきことなし。現病歴では、■■■年春頃から出現したためまいに対し同年6月19日チクロピジンを開始。7月6日顔面より全身に広がる皮疹出現のためチクロピジン中止。皮疹は一旦消退したものの、同月10日アスピリンを開始したところ17日より発熱に加えて全身に再び皮疹が出現。23日、傾眠傾向、全身リンパ節の著明な腫脹に気づかれ、26日髄液検査で髄膜脳炎と診断されて28日当科入院となる。一般理学的所見では体温は38度。頸部、腋窩、鼠径部のリンパ節腫脹および体幹と両下腿に皮疹を認めた。神経学的には意識混濁と髄膜刺激症状以外は明からな異常は認めなかつた。一般検査所見は血算で白血球の著明な核の左方移動、貧血と血小板の減少がみられ、網状赤血球は増加していた。生化学検査では低アルブミン血症、低ナトリウム血症を認め、CRPは弱陽性で、血清フェリチン、IgG、IgAの上昇を認めたが、免疫電気泳動検査ではM蛋白やB-J蛋白はみられなかつた。凝固系ではaPTTが延長。胸部単純写真で両側に軽度の胸水貯留を認めた。腹部エコーで軽度の肝脾腫、膨大動脈リンパ節の腫大がみられた。リンパ球表面マーカーで4/8比およびCD3Fas/CD3が上昇。抗血小板抗体は陰性。クームステスト直接、間接ともに陰性。血液細菌培養も陰性であった。腰椎穿刺で初圧150mmH₂O、細胞数57/mm³（全リンパ球）、蛋白171mg/dl、糖90mg/dl、結核菌群PCR(-)、クリプトコッカス抗原(-)であった。頭部CT、MRIはラクナ梗塞以外に明らかな異常所見なく、脳波にてびまん性の徐波が認められた。骨髄所見では成熟形質細胞が10.5%と上昇している以外に明らかな異常を認めず、貪食細胞もみられなかつた。血清ウイルス抗体価ではHHV-6がIFA法で40倍から640倍へ上昇しており、IgMは陰性で潜伏感染後の再活性化と考えられた。Ebstein-Barr virus, herpes simplex virus, herpes-zoster virus, cytomegalovirus, mumps, adenovirusの抗体価はいずれも有意な上昇を認めなかつた。

入院後の経過は、抗生素多剤併用、アシクロビル投与にもかかわらず、発熱、意識障害、項部硬直、全身リンパ節腫脹は改善せず、DICの所見に加えて血小板減少症、貧血が急速に進行したため、血液製剤の補充療法とヘパリンの静注に加え、メチルプレドニゾロンのパルス療法（1000mg/day点滴静注3日間）を開始したところ、症状、所見、血液データの速やかな改善を認めた。ついでプレドニゾロン40mg/dayを経口で開始し、約2ヶ月で漸減して完治退院した。

考察：突発性発疹関連以外のHHV6による重症感染症の報告は小児科領域でも少なく、我々が検索した範囲ではVAHS 2例^{1,2}と劇症肝炎1例³のみであった。成人では、AIDS患者や臓器移植後の免疫不全状態でHHV6感染症が関与したとする報告⁴があるが、健常者での重症感染症の報告例は見当たらなかった。一方、VAHSはウイルス感染が引き金となって貪食細胞の過剰な反応をおこし多くは致死的な経過をとる症候群であるが、他のすべてのヘルペス属ウイルスがこの病態を引き起こしうることが知られており、HHV6も例外でないと考えられる。本症例は骨髄所見で貪食細胞が認められず、確定診断には至らなかったが、発熱、皮疹、リンパ節腫大、肝脾腫、血球減少症、無菌性髄膜脳炎などVAHSでみられる所見を呈していた。治療に関してもステロイド剤が有効であったVAHSの症例がいくつか報告されており、本症例でも著効を示した。これらのことから本症例においては、有意な抗体価の上昇がみられたHHV-6が引き起こしたVAHS類似の病態が示唆された。

結語：VAHS様の徴候を呈しステロイドパルス療法が奏効した、HHV-6によると考えられる成人患者例を報告した。HHV6が成人健常者においても重篤な疾患を惹起する可能性が示唆された。

文献

- 1 Haung LM, Lee CY, Lin KH, Chuu WM, Lee PI, Chen RL, Chen JM, Lin DT. Human herpesvirus-6 associated with fatal haemophagocytic syndrome. *Lancet* 1990 ; ii : 60 - 61.
- 2 Sugita K, Kurumada H, Eguchi M, Fukuhara T. Human herpesvirus 6 infection associated with hemophagocytic syndrome. *Acta Haematol* 1995 ; 93 : 108 - 9.
- 3 Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Yazaki T, Kondo K, Yamanishi K. Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet* 1990 ; i : 862-63.
- 4 Okubo T, Higashi K, Shiraki K, et al. Human herpesvirus 6 infection in renal transplantation. *Transplantation* 1990; 49 : 519-22.

保存的治療にて改善したウィルス性脳炎に伴う硬膜下水腫の1例

○新藤和雅、新田清明、長坂高村、塩澤全司（山梨医科大学・医・第3内科）

症例：患者は19歳、女性、大学生。主訴は発熱、頭痛、嘔吐。現病歴は、[REDACTED]年3月9日より発熱、頭痛みられ、市販のかぜ薬内服するも、嘔吐頻回となり、3月15日朝より、右上肢に痙攣出現したため、当院第3内科へ入院した。既往歴では、偽性副甲状腺機能低下症のため、ビタミンDとカルシウム製剤を8歳より内服していた。入院時現症では、体温38.9℃、胸腹部異常なく、円形顔貌以外身体奇形はみられなかった。神経学的には、意識は傾眠（JCSでII-1）、発語は名前、単純な返答のみ可能。瞳孔は正円同大でうっ血乳頭みられず、右不全片麻痺を認め、Babinski徵候は両側陽性であった。項部硬直、Kernig徵候は陽性であり、白血球12800/ μ l、CRP 3.4 mg/dl、血沈134 mm/hr以外異常なく、血清カルシウムは9.1 mg/dlで、高感度PTHは386 pg/ml(150-500)であった。髄液は細胞数118/ μ l(mono18, poly100)、蛋白58 mg/dl、糖68 mg/dl、塩素118 mEq/l、梅毒反応陰性、細胞診class I、細菌・真菌培養陰性。ウイルス抗体価は血清单純ヘルペス(CF)が16倍から8倍に低下した以外、経過中変動がみられなかった。頭部CTは両側基底核と大脳白質に石灰化がみられ、左前頭部の髄膜は造影剤にて増強され、硬膜下にはスリット状の水腫が認められた。脳波は、1~2 Hzのspike & waveが全領域にみられた。入院後、ヘルペス脳炎による痙攣重積状態を疑い、steroid, aciclovir, diazepam, glycerolなどの使用にて、第5病日には意識は改善し、痙攣回数も1日5~6回に減少した。その後意識清明となるも、頭痛と右上肢の軽度の麻痺は持続し、第23病日の造影頭部MRIT強調画像(TR/TE = 500/20 msec、図1)では、左前頭葉から頭頂葉の脳浮腫と皮質のgodoliumによる増強に加え、内側凸型を呈する硬膜下水腫の増大がみられた。そのため、glycerolを400 ml/日使用継続し、症状を注意深く観察した。第31日病日には、徐々に麻痺も改善し、頭部CT上も硬膜下水腫は吸収されつつあり、2ヶ月後行った頭部CTで硬膜下水腫は消失していた(図2)。

考察：ウイルス性髄膜脳炎に合併した硬膜下水腫(SDE)は、これまで5例の報告がみられ、その頻度は2~10%とされている。SDEの形状については、硬膜の内側にスリット状ないし三日月型を呈する内側凹型の場合が多く、本症例のように限局した髄膜の炎症により、形状が外傷性硬膜外血腫に似た内側凸型SDEであっても、原疾患に対する治療と抗脳浮腫薬の使用など保存的治療のみでも完治可能であることを示した貴重な症例と思われた。

文献

- 奥野武彦：頭部CTの異常像および中枢神経感染症のCTスキャン。小児神経学の進歩、第11集、pp. 30-44、1982.

- 2) 西村正明、近藤富雄、高嶋 章ら：無菌性髄膜炎 337 例の疫学的、臨床的検討。
—第3報 急性期頭部CT像に関する検討—、小児科臨床 37：341—
344、1984.
- 3) 三浦 洋、八木信一、涌波淳子ら：細菌性髄膜炎の硬膜下病変について (Infected Subdural Effusion を伴う細菌性髄膜炎の検討) . 日児誌 95：1402—
1409、1991.
- 4) 柿原隆次、福武敏夫、平山恵造：単純ヘルペス脳炎における脳幹症状主体の病型について、千葉医学 68：161—166、1992.

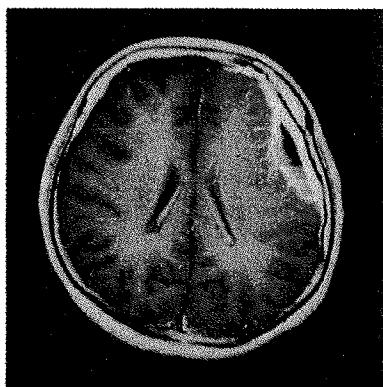


図 1

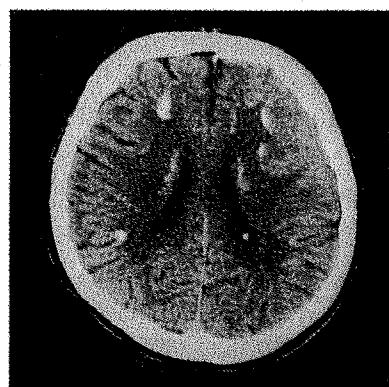


図 2

若年発症した急性散在性脳脊髄炎の1小児例

○西村 淳、斎藤ひろ子、渕上達夫、泉 裕之、大久保 修、
高橋 滋、原田研介（日本大学・医学部・小児科）

はじめに；急性散在性脳脊髄炎（ADEM）はワクチン接種後、あるいはウイルス感染後に脳や脊髄に急激な脱髓に伴う炎症をおこし多彩な神経症状を呈する疾患であり、小児期の発症が多く単相性で良好な予後を示すことが多い。今回、我々は上気道炎症状に続く小脳失調症状で発症し、頭部MRIにて多発性の病変が確認できたADEMの男児例を経験したので報告する。

症例；1歳2か月、男児。主訴：歩行障害

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

予防接種はポリオ1回、BCG接種のみ受けている。

現病歴：入院2週間前、突然歩行困難が出現したため当科外来を受診し、4日間続いたのち軽快した。外来にて経過を追っていたが、歩行障害出現後、13日目（入院2日前）に再び歩行困難が出現し、坐位保持も不可能となつたため、入院となつた。

入院時現症：体温37.5℃、咳嗽、鼻汁、軽度咽頭発赤を認めた。意識は清明、項部硬直・Kernig徵候は認めなかつた。眼裂は左側より右側が開大、口角は右側が下垂、右眼球は上内転位を示した。また左右両方向の注視時の水平性眼振を認めた。瞳孔は左右同大、対光反射は正常。筋力低下・麻痺はなかつたが、起立は不可能、坐位・歩行時にふらつきがあり、開脚動搖歩行を示した。企図振戦を認めた。深部腱反射に異常はなく、Babinski反射は両側陽性であった。

入院時検査所見：血液一般検査・血液生化学検査では異常を認めなかつた。髄液所見（表）では細胞数は204/3で单核球優位の增多を示し、蛋白は42mg/dlであった。

経過：上気道炎症状に伴う小脳失調症状、顔面神経・動眼神経麻痺および髄液所見からADEMを疑い、急性小脳炎も考え、グリセオール投与にて治療を開始した。髄液所見は一時、細胞数529/3、蛋白103mg/dlと入院時より増加を認めたが、その後改善を示した。顔面神経・動眼神経麻痺は入院後軽快したが、小脳失調症状は発熱の出現とともに増悪・軽快を繰り返していた。経過中の髄液MBPの軽度増加、頭部MRIのT₂強調画像で小脳白質および大脳の両側後頭部深部白質部に多発性の高信号領域を認め（図-A,B）、ADEMと診断した。プレドニゾロン15mgより投与を開始したところ、臨床症状は消失し再発もみられず、MRIでも病変の消退傾向を認め退院となつた。現在内服を漸減・中止したが症状の再発は認められず、MRIでも病変の消退傾向を認め（図-C,D）、経過良好である。

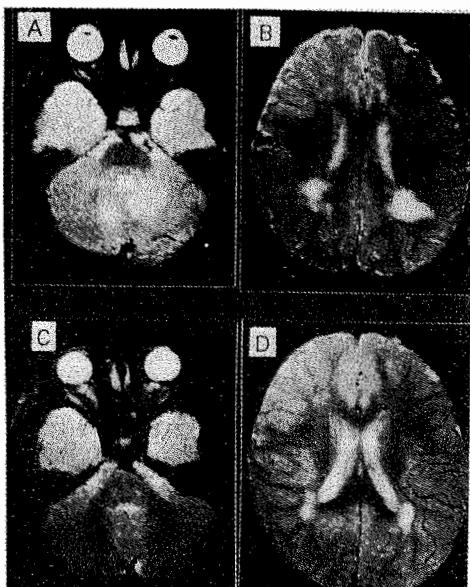


図. MRI

考察 ; ADEMは2歳から13歳（平均5.8歳）が好発年齢といわれているが¹⁾、2歳以前の発症例も1例報告されている²⁾。臨床的には多発性硬化症（MS）との鑑別が問題となる。小児期発症のMSでは発症年齢は学童期に集中し、ADEMより高年齢である。発症は、MSでは先行感染症状はなく、数日から1か月の間に症状がピークに達し、視神経炎の合併が高率であるが、ADEMでは先行感染症状に続き発熱・意識障害といった脳炎としての急性発症が多く、脳神経麻痺の合併が高率であるといわれている。また、MSでは頻回に再燃を繰り返し、後遺症を残すことが多いが、ADEMは単相性の経過をとり予後良好である。MRIでは両者とも中枢神経系の異なった場所に多発性脱髓病変が検出されるが、MSは非対称性・大小不同・種々の信号域を示す病変が混在し、経過中に病変の場所・性状の変化を示すのに対し、ADEMは対称性で大きさ・信号の均一な病変が単相性の経過で消退を示す点が異なっている³⁾。

本症例は1歳2か月の男児例で、上気道炎症状に続き顔面神経・動眼神経麻痺および小脳失調症状で発症し、髄液細胞数・蛋白量・髄液MBPの増加といった炎症所見と脱髓所見を認め、頭部MRIにて小脳・大脳白質に左右対称性の多発性の病変が確認できた。ステロイドホルモン投与後、症状は軽快・消失し再発を認めず、頭部MRIでは病変の消失傾向を認め、経過中の新たな病変の出現はみられなかった。以上より、本例は1歳2か月という若年発症したADEMであり、稀な最年少例と考えられた。

- 文献 ; 1) 服部春生, 奥野武彦, ら. 日児誌 1985; 89: 238-45.
 2) 今村重孝, 坂井多恵子. 脳と発達 1993; 25: 163-8.
 3) Kesselring J, Miller D H, et al. Brain 1990; 113 : 291-302

表. 髄液検査

細胞数 204/3

(M/P=128/76)

蛋白 42mg/dl

糖 50mg/dl

クロール 127mEq/L

Myelin basic protein (MBP)

第20病日 4.5ng/dl

第36病日 0.9ng/dl

Oligoclonal IgG band

第20病日 陰性

細菌培養：陰性

ウイルス分離：陰性

病因不明急性脳炎とADEMの頻度

○塩田宏嗣, 龜井 聰, 高須俊明(日本大学・医・神経内科)

【目的】 神経内科臨床において急性脳炎の病原がウイルス学的検索をはじめとする種々の検索努力にもかかわらず、特定できぬままに終わるケ-スはしばしば経験されるところである。これらの感染性病原未特定症例の本態としては、何らかのウイルスの中枢神経系への直接侵襲による脳炎と免疫学的アレルギ-機序による脳炎(急性散在性脳脊髄炎: ADEM)が考えられるが、臨床上明確な区別は困難で、それらの頻度についての報告は少ない。今回自施設にて経験した急性炎症性神経疾患(特に脳炎、脊髄炎)を対象とし、ADEMの臨床的診断基準を設け、各症例の診断を再検討した上で、ADEMとその他の病因不明急性脳炎の頻度を評価しようと試みた。

【対象・方法】 昭和55年～平成7年に日本大学板橋病院神経内科に入院した髄膜炎、脳炎、脊髄炎よりなる急性炎症性神経疾患168例を対象とし、診断を再検討した。病型は、髄膜炎、脳炎(髄膜脳炎、脳脊髄炎、髄膜脳脊髄炎を含む)、脊髄炎(髄膜脊髄炎を含む)に区分した。病因診断は、1)化膿性、2)結核性、3)真菌性、4)ウイルス性、5)その他の感染性病原、6)感染性病原未特定(ADEMを含む)に区分した。ADEMの臨床診断は、中枢神経の病巣に基づく神経症候がある、感染性病原未確定の2項を満たし、1)感冒様症状や発疹に遅れて神経症状を呈する、2)髄液ミエリン塩基性蛋白の増加(4ng/ml以上)、3)中枢神経系内多発性病巣を示唆する神経症状、4)画像上散在性病変を認める、5)ステロイド治療に著効するの5項目のうち二つ以上を満たすものとし、成因的に特発性、感染後、傍感染性、ワクチン接種後に区分し、さらに症候分布から脳炎型、脊髄炎型、脳脊髄炎型に区分した。

【結果】 検討を加えた急性炎症性神経疾患168例のうち病型別では、急性髄膜炎51例、急性脳炎93例、急性脊髄炎24例であった。急性髄膜炎の病因診断は、化膿性1例、結核菌1例、クリプトコッカス2例、ウイルス性4例(VZV 2例、HSV-1 1例、echo-3 1例)、マイコプラズマ1例、感染病原未特定42例であった。急性脳炎の病因診断は、化膿性2例、ウイルス性21例〔風疹3例、麻疹(probable 1例を含む)2例、CMV(probable 1例を含む)2例、HSV-1(probable 7例を含む)14例〕、マイコプラズマ1例、感染病原未特定69例であった。急性脊髄炎の病因診断は、ウイルス性2例(Enterovirus 70 1例、VZV 1例)、感染病原未特定22例であった。急性脳炎および急性脊髄炎の病原未特定の中でADEMは45例を占め、脳炎/脳脊髄炎型27例(特発性26例、傍感染性1例)、脊髄炎型18例(特発性14例、感染後2例、傍感染性2例)であった。病原未特定からADEMを除いた病因不明は脳炎群で40例、脊髄炎で4例であった。つまり、病因不明脳炎は、急性炎症性神経疾患全体の23.8%、脳炎の42.9%で、病因不明脊髄炎は、全体の2.4%、脊髄炎の16.8%であった。一方、ADEMは、全体の26.8%、脳炎の29.1%、脊髄炎の74.8%であった。

【考察】ADEMの脳炎に占める頻度に関しては,McNair Scott(1967)¹⁾の脳炎2410例中33.9%,Kennardら²⁾(1981)の急性脳炎60例中19例(31.7%)との報告があり,脳炎の29.1%という我々の結果とほぼ同様であった.ADEMの成因別頻度は,従来の報告^{3),4)}に比べ特発性が88.9%と多かった.症候別でみると黒岩(1966)³⁾の報告にはなかった脳炎型が13.3%認められた.ADEMを除く病因不明脳炎の頻度はMcNair Scott¹⁾は脳炎2410例中46.7%,Kennardら²⁾は急性脳炎60例中29例(48.3%)と報告しており,我々の結果も脳炎の42.9%でほぼ同様であった.

【結語】炎症性神経疾患における病因不明急性脳炎およびADEMの頻度について報告した.

- 【文献】 1) McNair Scott T.F.:Postinfectious and vaccinal encephalitis. Medical Clinics of North America,51,701-717,1967.
 2) Kennard C.,Swash M.:Acute viral encephalitis, its diagnosis and outcome. Brain,104,129-148,1981.
 3) 黒岩 義五郎:急性散在性脳脊髄炎の臨床. 臨床神経学, 6,683-689,1966.
 4) 田平 武:急性散在性脳脊髄炎(ADEM). 多発性硬化症の基礎と臨床, 黒岩 義五郎 編, 新興医学出版社, 185-190,1985

感染性病原確定急性脳炎 (髄膜脳炎, 髄膜脳脊髄炎を含む)	
化膿性	
黄色ブドウ球菌	1例(1.1%)
髄膜炎菌	1例(1.1%)
ウイルス	
風疹	3例(3.3%)
麻疹 (probable 1例を含む)	2例(2.2%)
CMV (probable 1例を含む)	2例(2.2%)
HSV-1 (probable 7例を含む)	14例(14.8%)
マイコプラズマ	1例(1.1%)
小計	24例(25.8 %)
急性脳炎全体	93例(100%)

感染性病原未特定急性脳炎 (髄膜脳炎, 髄膜脳脊髄炎を含む)	
化膿性(起因菌不明)	2例(2.2%)
ADEM	
特発性ADEM	
脳炎型	6例(6.6%)
脳脊髄炎型 (再発型ADEM2例を含む)	20例(21.4%)
傍感染性ADEM (マイコプラズマ感染症に伴う)	
脳脊髄炎型	1例(1.1%)
その他の病因不明脳炎 (脳幹脳炎2例, 小脳炎・小脳失調症9例を含む)	40例(42.9%)
小計	69例(74.2%)
急性脳炎全体	93例(100%)

急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)			
特発性	40例 (88.9%)	脳炎型	6例 (13.3%)
感染後	2例 (4.4%)	脊髄炎型	18例 (40.0%)
傍感染	3例 (6.7%)	脳脊髄炎型	21例 (46.7%)
計	45例	計	45例

細菌性および無菌性髄膜炎における髄液中
soluble TNF receptor値の検討

○市山高志、林 隆、古川 漸（山口大学・医・小児科）

[目的]

soluble tumor necrosis factor receptor (sTNF-R)は細胞表面のTNF-Rの細胞外ドメインが切断され可溶化したもので、TNF- α が細胞表面のTNF-Rと結合して作用するのを競合阻害する[1]。そのためsTNF-RはTNF- α 値そのものよりTNF- α の真的生物学的活性を反映するといわれている[1-3]。私どもは細菌性および無菌性髄膜炎における髄液中のsTNF-Rを測定し、他の検査所見、予後との検討を行なった。

[方法]

対象は1984-95年に当科に入院した治療前の細菌性髄膜炎16名(H. influenzae 9名、St.pneumoniae 4名、E.coli 1名、Listeria monocytogenes 1名、Proteus 1名)、無菌性髄膜炎15名、対照12名。細菌性髄膜炎群は後遺症の有無で予後良好群11名、予後不良群5名に分けて検討した。測定は60kDaのsTNF-Rに対するモノクローナル抗体を用いたELISA法でBender MedSystem社sTNF-R ELISAキットを使用した。検体採取時の髄液細胞数、髄液蛋白濃度、末梢血白血球数、血清CRPとの相関も検討した。統計学的検討にはMann-Whitney検定、Pearsonの相関係数を用い、前者では $p < 0.05$ を有意差とし、後者では $r > 0.7$ を相関関係ありとした。

[結果]

髄液中sTNF-R値は表の様に細菌性髄膜炎予後良好群5.63±2.56ng/ml、細菌性髄膜炎予後不良群21.3±9.72ng/ml、無菌性髄膜炎群1.39±0.81ng/ml、対照群0.90±0.40ng/mlで、細菌性髄膜炎の2群は他の2群に比して有意に高値だった。細菌性髄膜炎の予後不良群は予後良好群より有意に高値だった。無菌性髄膜炎群は対照群と有意差がなかった。細菌性髄膜炎群において髄液中sTNF-R値は検体採取時の髄液細胞数、髄液蛋白濃度、末梢血白血球数、血清CRPのいずれとも相関しなかった。また細菌性髄膜炎の予後不良群と予後良好群間において髄液細胞数、髄液蛋白濃度、末梢血白血球数、血清CRPは有意差がなかった。

表. 各群の髄液中sTNF-R値

	CSF sTNF-R(ng/ml)
細菌性髄膜炎	
予後不良群(n=5)	21.3±9.72
予後良好群(n=11)	5.63±2.56
無菌性髄膜炎(n=15)	1.39±0.81
対照群(n=13)	0.90±0.40
平均値±SD	

[考 察]

細菌性髄膜炎の急性期の髄液中でTNF- α が上昇することはすでにいくつか報告されているが[4]、今回我々はsTNF-Rが上昇することを明らかにした。予後不良群では予後良好群に比して、髄液中sTNF-Rが有意に高値を示したことから、髄液中sTNF-Rの高値は後遺症を残すような中枢神経損傷を示唆すると考えた。

[結 論]

- 1) 細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎において髄液中sTNF-Rを測定した。
- 2) 細菌性髄膜炎群は無菌性髄膜炎、対照群に比して有意に高値だった。
- 3) 細菌性髄膜炎において髄液中sTNF-Rは予後不良群が予後良好群より有意に高値だった。
- 4) 細菌性髄膜炎の予後不良群と予後良好群間において髄液細胞数、髄液蛋白濃度、末梢血白血球数、血清CRPは有意差がなかった。
- 5) 髄液中sTNF-Rは髄液細胞数、髄液蛋白濃度、末梢血白血球数、血清CRPと相關しなかった。
- 6) 細菌性髄膜炎において髄液中sTNF-R値は児の神経学的予後を推測しうる指標になるとと考えた。

[文 献]

1. Engelmann H, Novick D, Wallach D. Two tumor necrosis factor-binding proteins purified from human urine; Evidence for immunological cross-reactivity with cell surface tumor necrosis factor receptors. *J Biol Chem* 1990; 265: 1531-1536.
2. Duncombe AS, Brenner MK. Is circulating tumor necrosis factor bioactive? *N Engl J Med* 1988; 319: 1227.
3. Seckinger P, Issaz S, Dayer JM. A human inhibitor of tumor necrosis factor α . *J Exp Med* 1988; 167: 1511-1516.
4. Glimåker M, Kragsbjerg P, Forgren M, Olcen P. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: High levels of TNF- α indicate bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1993; 167: 882-889.

小児髄膜炎における髄液好中球增多と G-CSF, IL-8, MIP-1 α の動態との関連性

帝京大学医学部附属溝口病院小児科¹⁾, 同中央実験室²⁾

○稻葉雄二¹⁾, 石黒 精¹⁾, 佐藤敦子¹⁾, 深澤康徳¹⁾, 宇野久仁子¹⁾,
石北 隆¹⁾, 池田紀子¹⁾, 鈴木洋子²⁾, 新保敏和¹⁾

【目的】無菌性髄膜炎の初期や化膿性髄膜炎にみられる髄液での好中球数の增多とサイトカインとの関連を明らかにするために、好中球の活性化作用や走化因子を持つ G-CSF, IL-8, MIP-1 α について、小児髄膜炎における動態と、その臨床的有用性について検討した。

【対象と方法】対象は髄膜炎患児31例（化膿性3例、無菌性28例）と髄膜炎や中枢神経白血病の否定のために腰椎穿刺した児29例である。髄液と、同時に採血した血清、および髄液中単核球を分離して24時間培養して得た培養上清について G-CSF, IL-8, MIP-1 α の濃度を ELISA を用いて測定し、臨床検査値とともに検討した。また髄液中の単核球から RNA を抽出し、RT-PCR 法により MIP-1 α の mRNA を同定した。

【結果】1) 髄液中の G-CSF, IL-8, MIP-1 α 値は化膿性髄膜炎と無菌性髄膜炎の有症期で、回復期および非髄膜炎群に比べて有意に高値であった。特に、MIP-1 α 値は化膿性髄膜炎で無菌性髄膜炎に比べ有意に高値であった。2) これらの値は病初期にもっとも高値で、その後経時に低下した。3) 図に示すように髄液中 G-CSF, IL-8, MIP-1 α 濃度と髄液好中球数とは有意な正の相関を示した (G-CSF, $r=0.625$; IL-8, $r=0.507$; MIP-1 α , $r=0.676$: いずれも $p < 0.005$)。4) 同一検体で測定できた症例で髄液中の G-CSF, IL-8, MIP-1 α 濃度はそれぞれ互いに強い正の相関を示した (G-CSF と IL-8, $r=0.866$; G-CSF と MIP-1 α , $r=0.666$; IL-8 と MIP-1 α , $r=0.645$: いずれも $p < 0.0001$)。5) 髄液中の各サイトカイン濃度は同時に採取した血清中の値より有意に高値であった。6) 髄液単核球の培養上清中の G-CSF, IL-8, MIP-1 α 濃度は高値であった。7) RT-PCR 法により髄液中の単核球に MIP-1 α の mRNA の発現を確認した。8) 発症早期の無菌性髄膜炎児の中に、髄液中 G-CSF, IL-8 値が高値にもかかわらず細胞数が少なく、その後増加した症例がみられた。

【結論】髄膜中 G-CSF, IL-8, MIP-1 α は髄膜炎の急性期においておもに髄腔内の単核球で産生され増加したと考えられた。G-CSF と IL-8 はおもに好中球の強い走化性を促すといわれており、MIP-1 α は好中球とそれに続いく単球の走化性を促すといわれている。これらサイトカインが髄腔内で相互に作用し、好中球

が髄液中に遊走して髄膜炎の病態に関与していることが推察された。また、髄液中 G-CSF, IL-8 値の測定は無菌性髄膜炎の早期診断に役立つ可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Fukushima K, Ishiguro A, Shimbo T 1995 Transient elevation of granulocyte colony-stimulating factor levels in the cerebrospinal fluid at the initial stage of aseptic meningitis in children. *Pediatr Res* 37:160–164.
- 2) Shimoda K, Okamura S, Omori F, Mizuno Y, Hara T, Aoki T, Ueda K, Niho Y 1991 Granulocyte colony-stimulating factor in cerebrospinal fluid from patients with meningitis. *Blood* 77:2214–2217.

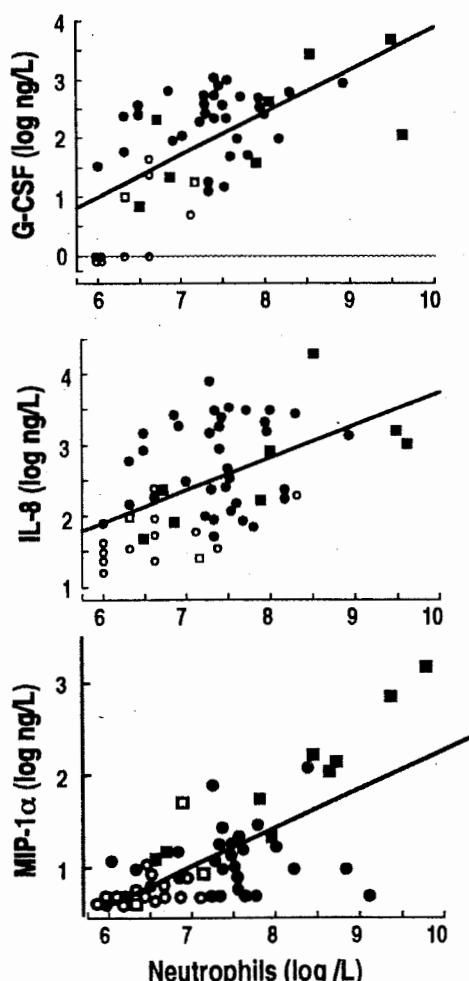


図. 髄液好中球数と各サイトカインとの相関

- 3) van Meir E, Ceska M, Effenberger F, Walz A, Grouzmann E, Desbaillets I, Frei K, Fontana A, de Tribolet N 1992 Interleukin-8 is produced in neoplastic and infectious disease of the human central nervous system. *Cancer Res* 52 : 4297–4305.
- 4) Halstensen A, Ceska M, Brandtzaeg P, Redl H, Naess A, Waage A 1993 Interleukin-8 in serum and cerebrospinal fluid from patients with meningococcal disease. *J Infect Dis* 167 : 471–475.
- 5) Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, Wolpe S, Sherry B, Cerami A, Tuomanen E 1990 The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exp Med* 171:439–448.

小児髄膜炎の髄液中 IL-10 の動態と產生：他のサイトカインとの比較検討

○石黒 精，鈴木洋子*，稲葉雄二，佐藤敦子，井上清文，
石北 隆，池田紀子，新保敏和
(帝京大学医学部溝口病院小児科，中央実験室*)

【目的】Interleukin 10 (IL-10)は炎症性サイトカインの產生を抑制を通して、炎症反応を抑制すると考えられている。われわれは髄膜炎の初期に、各種炎症性サイトカインが局所の炎症反応に関与することを示してきた [1,2]。今回は髄膜炎における髄液中IL-10の動態と產生について検討した。

【対象と方法】対象は小児の無菌性髄膜炎22例、化膿性髄膜炎3例と非髄膜炎21例である。髄液などのIL-10値はELISAを用いて定量した。また、髄液細胞のmRNAの発現をRT-PCR法により検討した。

【結果】1) 患児髄液中のIL-10値は髄膜炎の有症期では対照群より有意に高値であった。対照群では1例を除き感度(10 ng/L)以下であった。また、有症期の髄液中IL-10値は回復期に比べて有意に高値であった(図1)。2) 有症期の髄液中IL-10値は血清中の値に比べ有意に高値であった。3) 髄液炎症細胞にはIL-10のmRNAの発現が認められた。また、その培養上清には高濃度のIL-10が認められた。4) 髄液中IL-10値の平均は発症2-3日目に最高となったが、IL-6, IL-8, G-CSFの平均値は発症日に最高であった(図2)。

【結語】髄液中のIL-10値は髄膜炎の急性期に他の炎症性サイトカインより少し遅れて上昇し、その後に低下した。髄膜炎の髄液中IL-10の少なくとも一部は髄液細胞により產生されると考えられた。IL-10は髄膜炎の抑制に働いている可能性が示唆された。動物で報告されていた[3]、髄膜炎髄液中のIL-10の変動が、ヒトにおいてはじめて明らかになった[4]。

文献

- 福島啓太郎，石黒 精，中村岳征，ほか：無菌性髄膜炎における髄液中のインターロイキン6の上昇。炎症，13: 263, 1993.
- Fukushima K, Ishiguro A, Shimbo T: Transient elevation of granulocyte colony-stimulating factor levels in cerebrospinal fluid at the initial stage of aseptic meningitis in children. Pediatr Res, 37: 160, 1995.
- Frei K, Nadal D, Pfister HW, et al: Listeria meningitis: identification of a cerebrospinal fluid inhibitor of macrophage lystericidal function as interleukin 10. J Exp Med 178: 1255, 1993.
- Ishiguro A, Suzuki Y, Inaba Y, et al: Production of interleukin-10 in the cerebrospinal fluid in bacterial and

aseptic meningitis of children. Pediatr Res (投稿中)

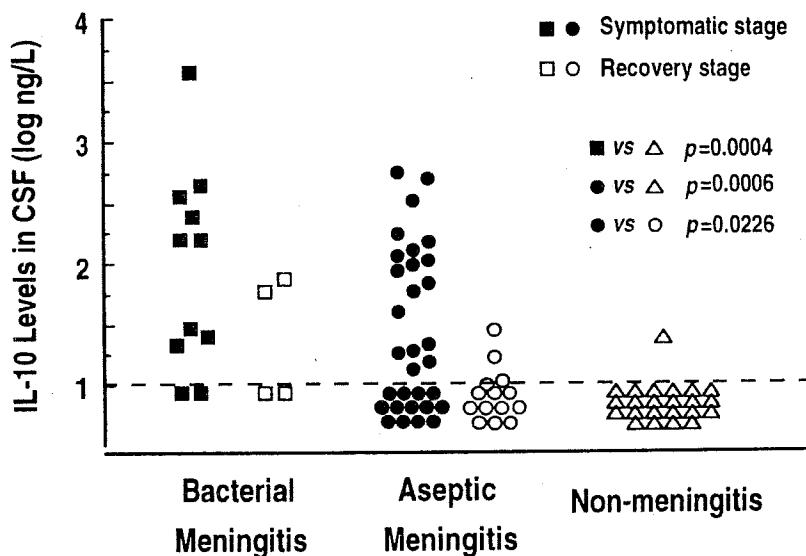


図 1. 隆膜炎有症期の脛液中に見られる高値の IL-10.

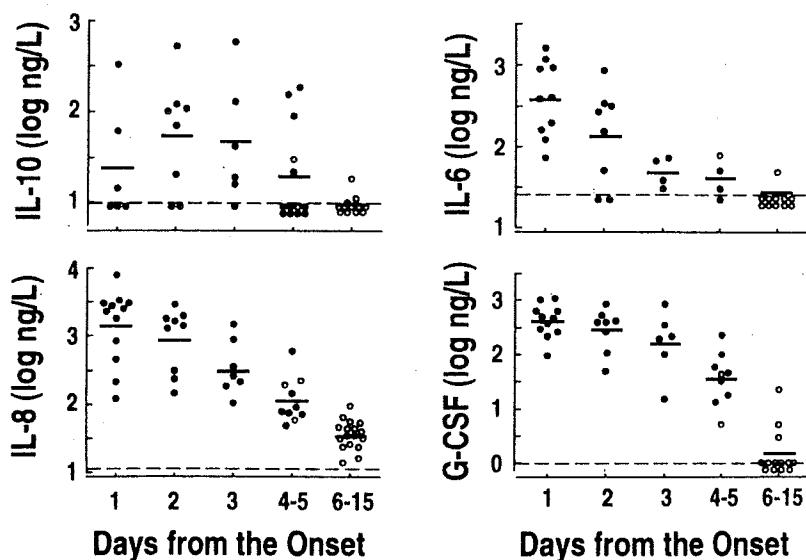


図 2. 無菌性隆膜炎における脛液中の IL-10, IL-6, IL-8, G-CSF 値の変動の比較.

会の現況

(1996年3月31日現在)

会員数 一般会員 156名

顧問 井形昭弘、石井慶蔵、加地正郎、萬年 徹

(A B C順)

也明	哲博	高柳	也明	也明
雄	等邦	內邊代尾	夫郎	夫郎
夫弘次	章壽彰	尾	夫弘次	夫弘次
弘彦夫子	英武省誠	野山原澤	彦昭友道二	彦昭友道二
吉武信纏悌	東富辻	本本淺澤	龍仲貞孝健毅良	島田藤根一郎
柳山山湯大下服中倉本倉	内若柳柳山山湯大下服中倉本倉	条部島田藤根一郎	高竹田田寺寺赫儀樺	高竹田田寺寺赫儀樺
(代表) (76名、A B	(代表) (76名、A B	(代表) (76名、A B	(代表) (76名、A B	(代表) (76名、A B
三男彦策造	俊靖勝俊惠源思泰誠	葉内口井山瀬村山田澤山井村下田林林和本原山田岩原本永	美邦光恒由重健雄正義光孝功猛輝幸全紘進敏英幸江	美邦光恒由重健雄正義光孝功猛輝幸全紘進敏英幸江
二无人	一宗直淳	千福濱平平広磯糸岩金片川木木岸小小古熊栗栗黑黑葛松松	夫人司史一廉夫二元	夫人司史一廉夫二元
郎	幸秀幸	葉内口井山瀬村山田澤山井村下田林林和本原山田岩原本永	昭光正俊	昭光正俊
郎	勝康義茂博宗	千福濱平平広磯糸岩金片川木木岸小小古熊栗栗黑黑葛松松	雄治明	雄治明
郎	高高高高	葉内口井山瀬村山田澤山井村下田林林和本原山田岩原本永	高高高高	高高高高
郎	守須橋橋守	千福濱平平広磯糸岩金片川木木岸小小古熊栗栗黑黑葛松松	守須橋橋守	守須橋橋守
郎	須橋橋守	葉内口井山瀬村山田澤山井村下田林林和本原山田岩原本永	須橋橋守	須橋橋守
郎	江	葉内口井山瀬村山田澤山井村下田林林和本原山田岩原本永	江	江

幹事 糸山泰人、森島恒雄、塙澤金司、庄司紘史、高須俊明 (A B C順)

監事 松永宗雄

事務局 〒803 福岡県久留米市旭町67 久留米大学医学部第一内科(庄司紘史)。

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

第2回研究会 世話人 塩澤 金司

(会期: 1997年2月21日、22日; 会場: 日本大学会館、

東京都千代田区九段南4-8-24)

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

(1995年度事務局扱い分、16社、A B C順)

