

ISSN 1348-2718

NEUROINFECTION

神経感染症

Vol. 14 No. 1 2009

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

目 次

第13回日本神経感染症学会報告	水谷 智彦
会長講演 神経系の感染症・炎症性疾患の病理 —自験例を中心に—	水谷 智彦 1
特別講演	
感染症の診断・治療におけるピットフォール —神経感染症を含めて—	青木 真 9
教育講演	
神経感染症と国際協力—カラチとゴロカ(パプアニューギニア)のSPPE	高須 俊明 13
輸入感染症としての中枢神経感染症	大西 健児 25
シンポジウム1 「神経感染症の検査診断 Up to Date」	
クォンティフェロン検査の基礎と臨床	竹村 弘 28
我が国における細菌性髄膜炎の現況とその迅速診断の必要性	生方 公子 34
無菌性髄膜炎の病原診断 —PCR法を中心に—	細矢 光亮 42
プリオント病と遺伝子異常	水澤 英洋 48
感染症診療における医師と検査技師の連携 ~これからの微生物検査~	熊坂 一成 54
シンポジウム2 「神経感染症の治療 Up to Date」	
中枢神経感染症へのアプローチと抗菌薬の適正使用	
(細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎を中心に)	古川 恵一 60
脳膿瘍の外科的治療	渡邊 学郎 68
単純ヘルペス脳炎の治療	亀井 聰 72
HAART導入後の神経系AIDSとその関連疾患—真菌性髄膜炎を含めて—	岸田 修二 78
ワークショップ 若年女性に好発する脳炎	
若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(Acute Juvenile Female Non-Herpetic encephalitis: AJFNHE)	
—全国調査の報告—	亀井 聰 85
当科における抗NMDAレセプター抗体関連脳炎3症例の検討	嶋崎 晴雄 89
卵巣奇形腫に合併した非ヘルペス性辺縁系脳炎の2例	平山 幹生 98
原著	
急性脳炎の後遺症に関する調査	
—ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害—	高橋 幸利
山崎悦子、長尾雅悦、小出信雄、宇留野勝久、遠山潤、岡田久、渡辺宏雄、樋口嘉久、	
高田裕、夫敬憲、馬場啓至、木村幸太郎、田中滋己、湯浅龍彦、須貝研司	106
役員一覧	113
会則	114
投稿規定	116
投稿承諾書	119
編集後記	
編集者	

第13回日本神経感染症学会総会学術集会報告

第13回日本神経感染症学会学術集会会長 水谷 智彦
(日本大学医学部 内科学系 神經内科学分野)

この度、「第13回日本神経感染症学会総会 学術集会」を日本大学会館（東京）にて平成20年10月10日～11日に開催させていただきました。皆様には多数の演題を申し込みいただき、また、活発な討論をいただきました。御陰様で本学術集会を成功裡に終えることができ、感謝しております。

本会の特別講演としましては、感染症コンサルタントの青木眞先生に「感染症の診断・治療におけるピットフォール—自験例を中心に—」について4つのポイントが重要であることを分かり易く講演していただきました。また、教育講演としましては、日本大学名誉教授の高須俊明先生から「神經感染症と国際協力 - カラチとゴロカ（パプアニューギニア）のSSPE」、東京都立墨東病院感染症科の大西健児先生からは「輸入感染症としての中枢神經性感染症—治療を中心に—」についてそれぞれためになる講演をいただきました。シンポジウムとしましては、「神經感染症の検査診断 Up to Date」と「神經感染症の治療 Up to Date」の2テーマに関してそれぞれ第一人者の先生方に最新のデータを発表していただきました。また、私達が我が国で提唱してまいりました「若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎」が卵巣奇形腫に関連して起こる抗MND-A抗体による脳炎であることが多いというDalmauらの報告以来、この脳炎がさらに注目されてきていますが、これに関連したワークショップを行い、全国調査の予備報告もしていただきました。イブニングセミナーでは、庄司紘史先生が「単純ヘルペス脳炎の過去・現在・未来」を話して下さいました。

私の会長講演としましては、「神經系の感染症・炎症性疾患の病理—自験例を中心に—」についてさまざまな12症例を示し、臨床と病理との相関についての報告をさせていただきました。上述の講演・シンポジウム・ワークショップおよび「神經系の感染症・炎症性疾患のあらゆる分野における多数の演題発表」が、今回のキャッチフレーズであります「神經感染症の過去、現在、そして未来へ」をかなりの程度実現できたのではないか、と密かに思っております。

この学会特集号が皆様の日々の診療と研究の一助になりましたら幸いです。

最後に、学会事務責任者である亀井聰准教授を初めとして神經内科学分野教室員一同に深く感謝致します。

2009年9月

会長講演

神経系の感染症・炎症性疾患の病理 —自験例を中心に—

水谷 智彦

【要旨】 私がこれまで行ってきた「臨床所見と病理所見との対比（臨床病理学的研究）」について、自験例を中心に 12 症例を呈示した。呈示例の内訳は、単純ヘルペス脳炎、細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、クリプトコッカス髄膜炎、癌性髄膜炎、脊索腫による chemical meningitis、後天性免疫不全患者に起きた進行性多巣性白質脳症と免疫再構築症候群、PrP-P105L を呈した Gerstmann -Sträussler- Scheinker 例、硬膜移植後のクロイツフェルト - ヤコブ病、急性多発性硬化症、サルコイドニューロミオパチー、lepra による多発单ニューロパチーである。神経系の感染症・炎症性疾患の病態・診断を把握し、どのような形で神経病理学的検索結果を臨床に還元できるかについて症例にコメントを付け加えながら呈示した。

Key Words : 神経感染症、神経病理、脳炎、プリオン病、急性多発性硬化症

neuroinfection、neuropathology、encephalitis、meningitis、prion disease、acute multiple sclerosis

はじめに

性を理解していただければ幸いである。

症例呈示

1. 症例 1：45 歳の男性。単純ヘルペス脳炎 (HSE)^{例 1)}

急性発症の発熱・異常言動のため、3 日目に当院精神科へ入院した。翌日全身痙攣が出現し、また、髄液細胞增多・脳波異常のため、神経内科に転科した。転科時の意識障害は見当識障害を認めるのみで、Japan Coma Scale (JCS) 2 点であったが、6 時間後には深昏睡になった。

当時、試験準備段階であったビタラビン (ara-A) を家族の同意を得て転科翌日から開始した。脳波にて周期性同期性放電がみられ、髄液での単純ヘルペス (HSV) 抗体価が有意に上昇したので、HSE と診断した。深昏睡が持続し、発症 4 か月後に肺炎を併発して死亡した。

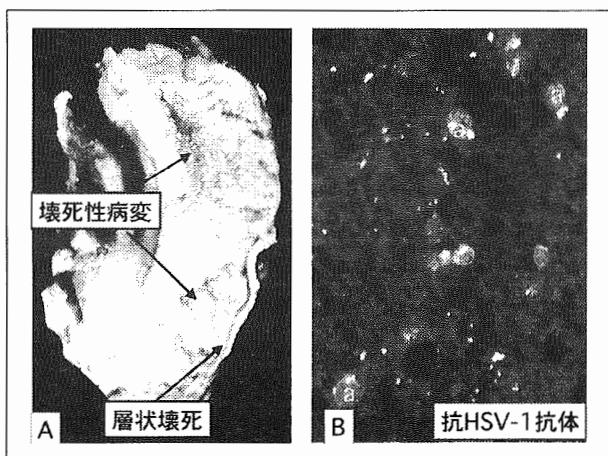
神経病理所見：脳は全体的に柔らかく、剖面では大脳の皮質・白質がびまん性に壊死を呈し、大脳皮質には無酸素性脳症による層状壊死が認められた

(図1A)。抗HSV抗体を用いた免疫蛍光抗体染色(図1B)では、HSV陽性の神経細胞(a)がしばしば認められた。

コメント：本症例で神経症状が改善しなかったのは、異常言動が初発症状であったため精神科に入院し、治療の開始がやや遅れたこと、当時はHSEの治療薬としては治験段階のara-Aがあるにすぎず、アシクロビルがまだ開発されていなかったことも関係しているものと推測している。

2. 症例2：85歳の女性。脳出血に併発した細菌性髄膜炎²⁾

臨床病歴：こたつに入っていたところ、突然、頭痛と意識障害が出現し、救急来院した。頭部CTにて右視床・基底核の大血腫が認められた。救急室で意識レベルが徐々に低下してきたため、気管内挿管を行った。その後は血圧のコントロールをしながら経過を観察していたが、徐々に衰弱し、発症3週間後に死亡した。



神経病理所見：脳は1,070g。脳軟膜はび慢性に中等度から高度の白濁を呈し、脳底部にて最も著明であった。脳ヘルニアは認められなかった。前頭断では5.0×4.0×4.0cmの大きな血腫が右の視床・基底核にみられた。顕微鏡的には、くも膜下腔に著明な炎症細胞細胞浸潤がみられ、多数の多形核白血球が混在し、グラム染色ではグラム陽性菌の集簇がくも膜下腔の細胞診浸潤部に認められた(図は表示せず)。

コメント：生前に髄膜炎の可能性は考えられていなかったが、これは脳内出血が大きくて神経症状がそれほど軽快しておらず、また、高齢でもあったので、積極的な検査・治療の適応にならなかつたためかもしれない。

3. 症例3：28歳の男性。結核性髄膜炎例³⁾

某年12月10日頃から自宅に引きこもるようになり、同月下旬から異常言動が出現するようになり、

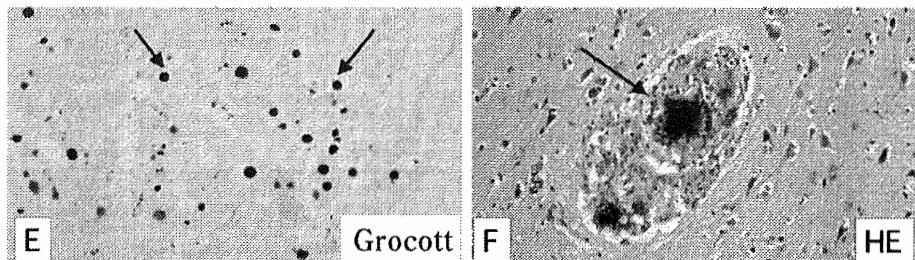
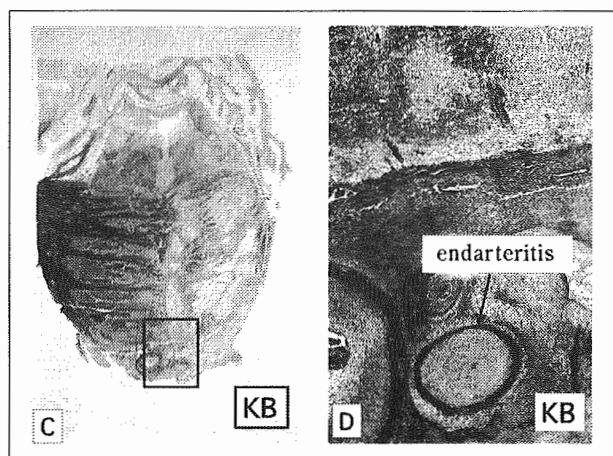


図1. 感染性神経疾患

A・B：単純ヘルペス脳炎例(症例1)(日本大学神経内科 亀井聰先生の提供による)。C・D：結核性髄膜炎例(症例3)。Dは、Cの長方形に囲った部位を拡大したものである。E・F：クリプトコッカス髄膜炎例(症例4)。Eは小脳のくも膜下腔、Fは大脳皮質。本文も参照。

翌年1月4日近医の精神科へ入院し、その後、当院精神科へ転院し、1月8日神経内科へ転科した。意識状態はJCS100点であり、腰椎穿刺による髄液では、細胞数 $605/\mu\text{l}$ （単核球優位）、総蛋白濃度 434 mg/dl 、糖濃度 25 mg/dl であった。頭部CTにて水頭症が認められたため、脳室ドレナージを行った。亜急性の発症経過から、結核性髄膜炎の可能性も考慮に入れ、抗結核剤4剤を投与した。意識レベルはやや軽快したが芳しくないため、デキサメサゾン $12\text{ mg}/\text{日}$ を追加した。入院14日後から意識障害が悪化した時点の頭部CTにて大脑半球に多発脳梗塞を認め、入院4週間後に死亡した。死亡直後に戻ってきた髄液の結核菌培養は陽性であった。

病理所見：脳、 1650 g 。髄膜は白濁し、大脑・橋（図1C）、小脳に多発脳梗塞が認められ、くも膜下腔の炎症性細胞浸潤部にある小動脈・中等大の動脈は著明な内膜肥厚（endarteritis）を呈し、閉塞している動脈もしばしば認められた（図1D）。

コメント：結核性髄膜炎では、本例のように治療の開始が遅れ、血管壁の変化が著明になる（endarteritis）と、種々の薬剤を使用しても非可逆的になるのではないかと推測できる。endarteritisに副腎皮質ステロイド薬（CS）が有効であるかどうかは不明であるが、結核性髄膜炎で意識障害がある時は、初期からCSを併用してある程度意識障害が改善するまで続けた方が良いのではないかと推測している。文献的には、CSの短期間投与を薦めるものが多いが、臨床経過は症例によって異なるため、それに従って対応方法を変える必要があるものと考えている。本例では剖検にて悪性リンパ腫と見間違ふ程著明な全身性リンパ節腫大が認められた。既往歴に慢性皮膚カンジダ症があり、この細胞性免疫不全の存在を考えさせる状態が結核菌感染の誘因となり、また、この著明なリンパ節腫大を惹起した可能性がある。

4. 症例4: 64歳の男性。クリプトコッカス性髄膜炎例⁴⁾

臨床病歴：某年1月、白内障の術前検査にて血液像の異常が認められ、慢性リンパ球性白血病と診断された。その後、溶血発作・真菌性肺炎等で入退院を繰り返していた。翌年11月から耳鳴り・頭痛が出現し、悪心が続くようになった。同年12月12日、

意識消失発作を起こして入院した。項部硬直、頭部CTにて水頭症が認められた。入院後、 $37\sim38^\circ\text{C}$ の発熱が持続し、意識消失発作が反復し、左側への共同偏視を伴うこともあった。入院3日目の髄液検査でクリプトコッカスが検出されたため、同日から治療を開始したが、その日に死亡した。

神経病理所見：脳、 1550 g 。脳軟膜はびまん性の中等度ないし高度の白濁を呈し、中等度の脳浮腫および両側小脳扁桃ヘルニアがみられた。側脳室は中等度に拡大していたが、脳実質には著変はなかった。顕微鏡的には、主にリンパ球・食細胞からなる炎症性細胞浸潤が大脑・脳幹・小脳のくも膜下腔に認められ、多核巨細胞も時に混在していた。PAS染色およびGrocott染色（図1E）では、クリプトコッカスがしばしば認められた。大脑皮質には多核巨細胞を伴う小肉芽腫（図1F）が少数認められた。

コメント：亜急性発症で比較的急速に進行したクリプトコッカス性髄膜炎例であり、直接死因は脳浮腫による脳ヘルニアと考えられる。てんかん発作時の共同偏視は、大脑皮質のクリプトコッカス性肉芽腫で説明できる。

5. 症例5: 69歳の男性。癌性髄膜炎例

臨床経過：入院4か月前から徐々に進行する頭痛があり、2ヶ月前からは嘔気、次いで嘔吐を伴うようになったため入院した。入院時は項部硬直を認め、検査所見では、血清CEAが 18.6 ng/ml と上昇していたのみであった。入院1か月後に尿閉、ついで意識レベルが低下し、頭部CTにて水頭症が出現したため、Ommaya tubeを挿入した。繰り返して髄液検査を行った（表1）が、細胞数・総蛋白濃度・糖濃度はほぼ正常であり、細胞診もclass

日付	15/X	24/X	16/11	26/11	7/12	26/12	5/1	8/1	23/1	6/1
細胞数	7/3	19/3	5/3	23/3	10/3	17/3	3/3	6/3	7/3	23/3
単核：多核	5:2	17:2	4:1	12:11	9:1	13:4	3:0	5:1	5:2	4:29
蛋白	26	27	27	24	23	30	6	35	20	52
糖	55	57	51	62	65	70	106	72	100	112
CEA	116	116	113	108	104	114	117	112	119	121
細胞診 (Class)	III	II	III	II	I		III			
血清CEA	18.6	13.1	40.8	26.1	26.2	20.2	35.4	34.2	30.1	42.2

表1. 髄液細胞増加を呈さない癌性髄膜炎（症例5）

2～3であった。しかし、髄液のCEA値(表1)が徐々に上昇してきたため、Ara-C、次いでMTXを髄注したが、その1か月後に死亡した。

神経病理所見：脳軟膜はび慢性かつ中等度に白濁しており、くも膜下腔では管状構造が目立つ腺癌(図2A-B)がみられ、抗CEA抗体を用いた免疫組織化学染色(図2C)にても陽性であった。しかし、腫瘍浸潤は目立つが、リンパ球を含む炎症性細胞浸潤は殆ど伴っていないかった(図2B)。

コメント：本例の特徴は、進行性の癌性髄膜炎であったにも拘わらず、髄液の細胞数・総蛋白濃度・糖濃度・細胞診のいずれも正常であり、髄膜炎を示唆する所見ではなかった点である。くも膜下腔に炎症性細胞浸潤が殆どみられず、髄膜の線維化が目立っていたことは、本例の極めて非定型的な髄液所見を説明可能であるが、そのため癌性髄膜炎の確証が得られず、治療の開始が遅れてしまった症例であ

る。なお、剖検にて、肺に腺癌が認められ、この転移による髄膜炎と考えられる。

6. 症例6：32歳の主婦。脊索腫(chordoma)によるchemical meningitis例

臨床病歴：■年2月に37～37.5℃の発熱があり、次いで右の耳鳴りが出現した。症状は自然に軽快したが、同年9月初旬から38℃以上の発熱が出現し、腰椎穿刺で細胞数の增多がみられたため、10月26日入院した。入院時、意識清明、項部硬直、つぎ足歩行障害、四肢の軽反射亢進、両側Babinski徵候がそれぞれ認められた。検査所見では、白血球数は正常、Hbは10.7 g/dl、CRP4.8 mg/dl、赤沈130 mm/時であった。髄液所見は表2に示したとおりである。胸部CT、頭部のCT・MRI、脳波は著変なかった。亜急性経過の髄膜炎から抗結核剤・抗真菌剤を投与し、効果がないためゾビラックス・抗生物質など種々の治療を試みたが、効果はなかった。ただし、副腎皮質ステロイド薬にて頭痛・発熱は一時的に軽快した。入院2か月後、うつ血乳頭、次いで対麻痺が出現し、水頭症を呈したため、側脳室・腹腔シャント術を行った。入院9か月後に行った頭部MRIの再検で、延髄の腹側に腫瘍(図3)が認められ、脳神経外科にて腫瘍摘出術を行った。その結果、粘液様基質に索状に配列する腫瘍細胞がみられ、PAS陽性の担空胞細胞(physaliphorous cell)が混在しており、脊索腫を示唆する所見であった。

年月日	10/23	11/7	12/14	1/11	2/8	5/15	5/29	6/18	7/13	頭部MRI
圧(初/終)	150 / 90	210 / 90	330 / 100	250 / 160	170 / 120	70 / 45	130 / 90	90 / 70		
キサントクロミー	-	+	+	-	+	+	+	+		
細胞数(/3)	146	105	95	65	105	155	179	238		
(M:P)	137:6	105:0	108:1	65:0	104:1	155:0	176:1	229:9		
総蛋白	354	450	465	505	506	1600	1750	2680		
糖	38	39	38	49	54	28	24	31		
神経症状	頭痛・耳鳴り(右) 髄膜刺激症候			↑ うつ血乳頭		↑ V-Pシャット(4/11) 痙攣性対麻痺↑, 意識レベル↓, 左下肢の感覚				
治療	各種治療薬				P S L					

表2. 硬膜内脊索腫によるchemical meningitis(症例6)

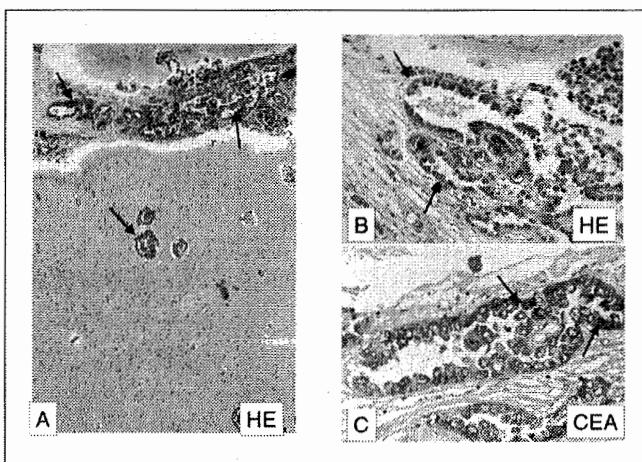


図2. 髄液增多を呈さない癌性髄膜炎例(症例5)本文も参照。

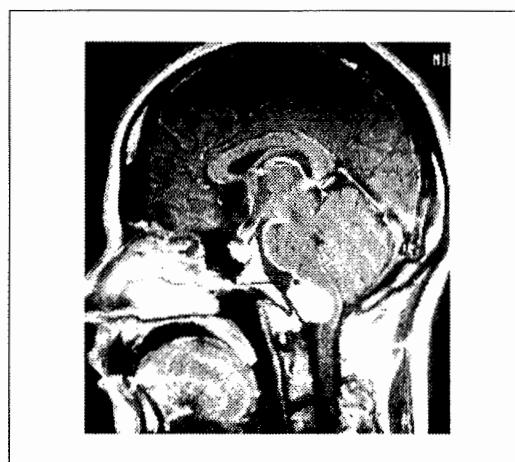


図3. 脊索腫例(症例6)。入院時は明らかでなかったが、入院9か月後の頭部MRI(5)では延髄腹側にガドリニウムで増強効果を示す腫瘍(↑)が認められた。

コメント：骨内に発生する典型例とは異なり、骨外に生じた硬膜内脊索種⁵⁾であった。脊索腫が含んでいる粘液様物質の漏出によって起きたと思われる chemical meningitis の稀な例であり、脊索腫の圧迫による痙攣性対麻痺・水頭症を伴っていた。

7. 症例 7: 41 歳の男性。後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者に起きた進行性多巣性白質脳症 (PML) 例。

臨床病歴：入院 3 か月前に肺膿瘍のため他院に入院時、抗 HIV 抗体陽性と CD4 細胞の著明な減少が発見され、AIDS と診断された。その 2 か月後から HAART を受けているところ、入院 3 週間前から左手足の脱力、左顔面の感覚異常、呂律の回りにくさが出現した。頭部 CT にて左小脳半球に低吸収域を認め、髄液検査にて PCR 法で JC ウィルス陽性であった。HAART を継続したが、神経症状は悪化し、嚥下困難・無動状態になったため、HAART は 2 ヶ月継続して中止した。その 11 日後 (AIDS 診断 4 ヶ月後) に肺炎にて死亡した。

神経病理所見：脳、1500 g。肉眼的に大脳半球には著変ないが、左側の歯状核と小脳皮質・白質に軽度のびまん性軟化性病変が認められた。顕微鏡的には、左側優位に両側の小脳半球とそれに続く橋に多巣性かつび慢性的の髓鞘の淡明化 (図 4A) がみられ、組織の崩壊と食細胞・桿状ミクロブリアもしばしば認められ、時に少数のリンパ球浸潤 (図 4B) を伴っていた。右小脳半球白質の多巣性病変は、軸索は保たれているが髓鞘は消失する脱髓性の特徴を呈し、時に塩基好性封入体 (図 4B) を含むオリゴデンドロサイト・アストロサイトがみられ、これは抗 JCV 抗体 (図 4C) にて染色された。橋底部 (図 4A) では B 細胞主体の血管周囲性リンパ球浸潤が目立ち (図 4D-F)、一部には EV ウィルス感染も認められた。AIDS に特徴的な血管周囲性の多核巨細胞は認められず、抗 P24 抗体も陰性であった。

コメント：本症例は AIDS に罹患していたが、脳病変ではそれを示唆する異常ではなく、PML に一致した所見であった。PML では、通常、炎症性細胞浸潤を伴わないが、この症例ではリンパ球浸潤が橋に著明であり、これは HAART によって免疫機能が改善し (免疫再構築⁶⁾)、JC ウィルス感染に対して反応したための可能性が強い。

8. 症例 8: 60 歳の男性。PrP-P105L を呈した Gerstmann-Sträussler-Scheinker(GSS) 病例⁷⁾

臨床病歴：46 歳時から緩徐進行性の痙攣性対麻痺、

48 歳から物忘れ、易怒性が出現した。53 歳で除皮質肢位状態、55 歳時には高度の認知症を呈し、60 歳で死亡した。全経過は 14 年である。死亡した姉に同様の症状がみられている。

神経病理所見：脳 950 g。大脳皮質には著明な海綿状態 (図 5A)・神経細胞脱落・グリオーシスに加え、クル斑 (図 5A-C) が多発していた。プリオン蛋白の遺伝子検索から、痙攣性対麻痺で発症する新しいタイプの GSS⁷⁾ であることが判明した。

9. 症例 9: 64 歳の女性。硬膜移植後 15 年後に発症したクロイツフェルト-ヤコブ病 (CJD) 例⁸⁾

臨床病歴：髄膜手術摘出時に硬膜移植を受け、その 15 年後に歩行失調次いで認知症が出現し、全経過 18 か月で死亡した。

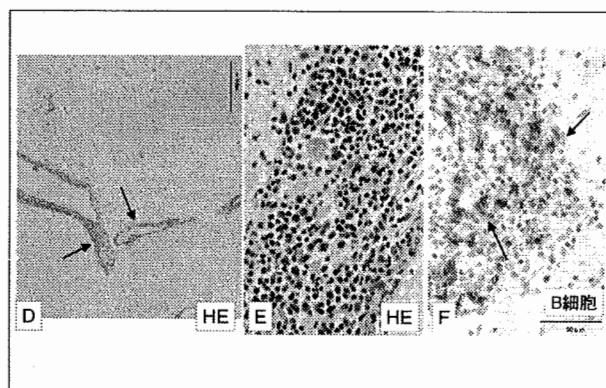
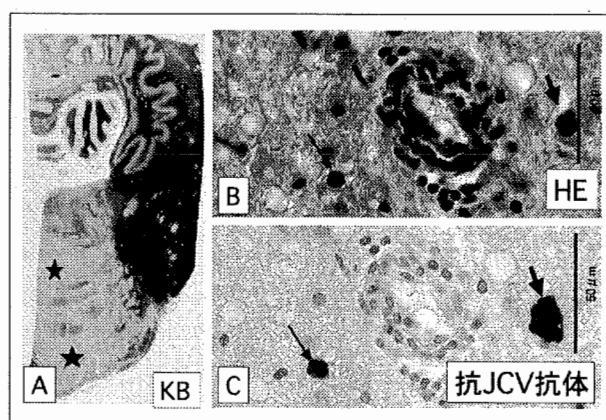


図 4. 進行性多巣性白質脳症例 (症例 7)。A は右側の小脳白質と橋。B は、A の↑の部位 (小脳白質) の HE 染色。B の HE 染色を脱色して抗 JCV 抗体による免疫染色 (C) を行ったので、B・C の太い↑ (アストロサイト) と細い↑ (オリゴデンドロサイト) はそれぞれ同一細胞を示す。D は、図 A の★の部位 (橋底部) の HE 染色であり、D の↑を拡大した HE 染色が E、E の部位を B 細胞に対する抗体にて染色したものが F である。本文も参照。

神経病理所見：脳は1170g、大脳と小脳には海綿状・神経細胞脱落・アストロサイトーシスが目立ち、また、通常のクル斑と空胞変化を伴うクル斑(florid plaque)(図6A)が多発しており、プリオントン病の抗体にて陽性(6B)であった。

コメント：本症例での特徴は、1) 小脳症状の発症から認知症出現までの期間が長かった、2) ミオクローヌスが一過性にしか出現しなかった、3) 脳に florid plaque がみられた、の 3 点である。硬膜移植に伴う CJD は世界の半分以上が日本で起きており、硬膜移植例でも、florid plaque を伴うものと伴わないものとがあり、何故そのようなことが起きるのかは不明である。

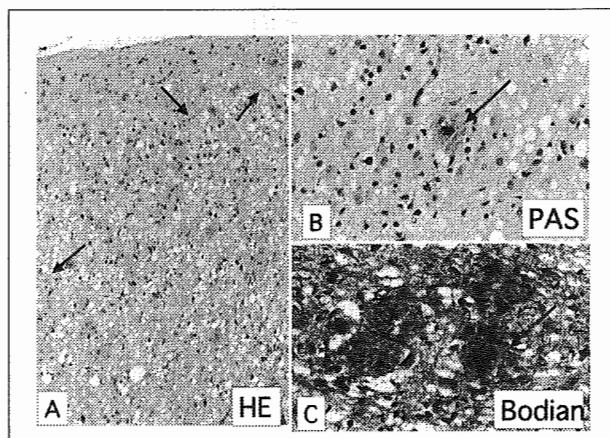


図5. PrP-P105L 変異を呈した Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病例(症例8)。Aは大脳皮質。A-Cの↑はクル斑。

10. 症例 10：34歳の女性。急性多発性硬化症例⁹⁾

臨床病歴(図7)：某年9月、急性発症の意識障害のため入院した。高度の意識障害、両側視神經炎、3肢麻痺がみられた。CTスキャン(図8A)では大脳白質にほぼ限局した多巣性低吸収域がみられた。副腎皮質ステロイド薬を投与し、意識障害は軽快したが、それ以外の神経症候は不变であった(図7)。発症4ヶ月後、肺炎にて死亡した。

神経病理所見：大脳白質には両側性かつ多発性の大脱髓鞘(図8C)がみられ、壊死性変化(図8B)も伴っていた。脱髓鞘は、両側視神經、左中脳脚および脊髄にも散在していた。

コメント：臨床診断は急性散在性脳脊髄炎であったが、剖検にて、大脱髓鞘が散在している事から急

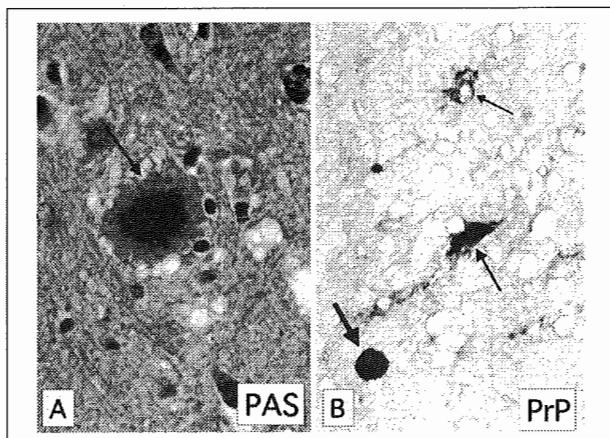


図6. 硬膜移植後に発症したクロイツフェルト-ヤコブ病(症例9)。大脳皮質にみられた florid plaque (A の↑)。プリオントン蛋白に対する抗体で染色したクル斑 (B の太い↑)。Bの中等大の太さの↑は神経細胞周囲性プリオントン蛋白沈着、Bの細い↑は血管周囲性プリオントン蛋白沈着をそれぞれ示す。

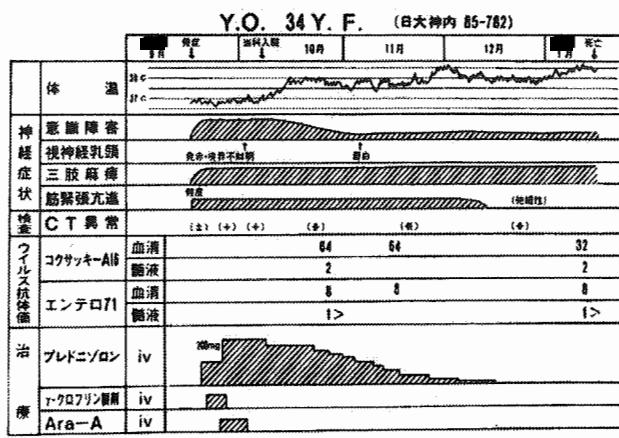


図7. 急性多発性硬化症例(症例10)⁹⁾の経過図⁹⁾。本文も参照

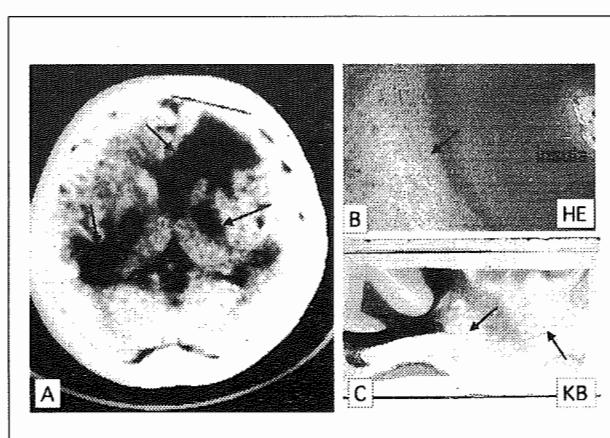


図8. 急性多発性硬化症例(症例10)⁹⁾の頭部 CT像(A)と大脳半球(B・C)。本文も参照。

性多発性硬化症と診断した。その当時、文献的に検索してみると⁹⁾、感染症を契機に本例と同様の臨床症状と頭部のCT・MRI像を呈した臨床例は全て急性散在性脳脊髄炎として報告されていた。急性散在性脳脊髄炎の基本病巣は静脈周囲性脱髓鞘であり、本例のように大脱髓鞘巣が多発する症例は、急性多発性硬化症と呼ぶのが妥当ではないかと考えている。

11. 症例 11: 38歳の男性。腫瘍形成性サルコイドーシスによる多発単ニューロパチー例¹⁰⁾

臨床病歴：亜急性に発症した多発単ニューロパチーおよびミオパチーを呈し、下肢に多発性の腫瘍を触知した。その腫瘍の生検では、非乾酪性の肉芽腫（図9A）がみられ、HE染色では目立たなかつたが、Elastica-van Gieson染色で染めてみると、小動脈がしばしば閉塞していた（図9B）。両側肺門リンパ節腫大・血清アンジロテンシン転換酵素の上昇もみられたことから、頻度の少ない腫瘍形成性サルコイドーシスと診断した。副腎皮質ステロイド薬を投与し、症状は徐々に軽快して退院した。

コメント：サルコイドーシスにおける動脈病変を詳細に調べた報告はないが、肉芽腫による圧迫のみではなく、血管閉塞による虚血も神経症状の発症に関与している可能性を示唆する症例である。多発単ニューロパチーの発症に関与するものと考えている。

12. 症例 12: 25歳のフィリピン人男性。Lepraによる多発単ニューロパチー例¹¹⁾

臨床病歴：皮膚にLepraによる皮膚病変があった患者に多発単ニューロパチーが起きたため、左腓腹神経生検を行った。有髓神経線維は多巣性に中等度脱落し、抗酸菌染色（図9C）では多数のLepra菌（小さい↑）と多数の菌を含むLepra細胞（lepra cell）（大きい↑）が散在していた。神経症状はofloxacin単剤投与で軽快した。

コメント：輸入感染症であるlepraによって起きた多発単ニューロパチーであり、国際化が広がってくると共に遭遇しうる疾患であり、注意が必要である。

考察と結語

神経系の感染症・炎症性疾患の診断は、通常、病理学的検索以外の方法によってなされることが多いが、原因不明で進行性であるときは脳生検を行うことがあり、また、末梢神経疾患・筋疾患では、診断・治療のために生検を行うことが多い。経過が思わし

くなくて死亡する患者さんにも時に遭遇する。その時、剖検の許可をいただけた場合には、病変部位のみならず全身も検索することができ、疾患の診断・病態および合併症・直接死因などについて様々な情報を得ることができる。さらに、病態・診療を含めた今後の方向性についての示唆が得られることも少なくない。今回の会長講演では、私がこれまで行ってきた研究のうち、臨床所見と病理所見とを対比させた「臨床病理学的研究」の中から、神経系の感染症・炎症性疾患の自験例を中心に「典型例」「興味のある例」を12症例を呈示し、各症例の特徴・病態機序についてコメントを加えた。これが皆様の参考になれば幸いである。

病理学的検索では、基本的な病変を目で見て病像を把握でき、また、各種の染色法・形態学的観察機器、PCR法など検索手段の進歩から従来よりも多くの情報が病理学的検索から得られるようになっている。また、ミクロの異常は画像では捕らえられない部分が多い。そのため、現在でも神経系の感染性疾患・炎症性疾患における病理学的検索の価値は高いと考えている。

しかしながら、病理学的な検索では分からぬ領域、例えばサイトカインなどを含む免疫反応、血流低下、生化学的異常、代謝異常などの領域もあるため、これらの所見と臨床像・病理像を総合的にとらえて病態を把握する必要がある。そうすることによって、神経系の感染性疾患・炎症性疾患の病態解明が進展し、患者さんに対するより適切な治療が行われるようになることを期待している。

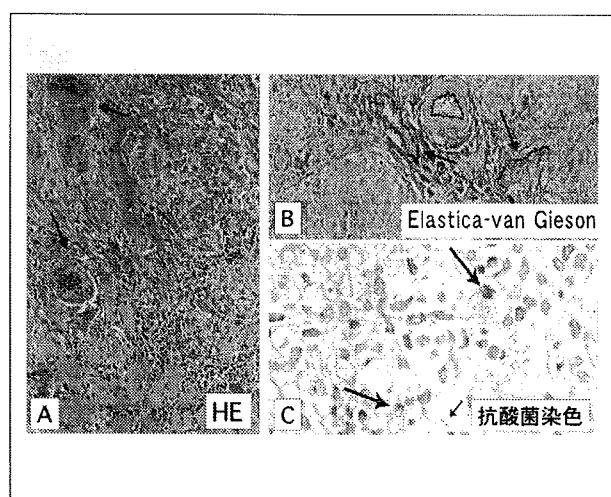


図9. 多発単ニューロパチー例。A・Bはサルコイドニューロミオパチー（症例11）¹⁰⁾、Cはlepra例（症例12）¹¹⁾。本文も参照。

謝 辞

呈示した症例は、日本大学医学部附属病院、旭中央病院（千葉県旭市）、虎の門病院で経験させていただいたものであり、各病院の関係者に深謝します。中でも旭中央病院の臨床病理科部長の鈴木良夫先生には多大な御協力をいただきました。また、免疫組織化学染色については、東北大学病態病理学分野の北本哲之教授、都立駒込病院病理部長の船田信顕先生、北海道大学病理学分野の澤 洋文教授の御協力に感謝します。

文 献

- 1) Esiri ME, Kennedy PGE: Viral diseases. Greenfield's Neuropathology, 6th edition (Graham DI, Lantos PL eds), Arnold, London, 1997, Vol 2, Chapter 1 pp25-32.
- 2) Gray F, Nordmann P: Bacterial infection. ibid, Chapter 3 pp118-125.
- 3) Gray F, Nordmann P: Bacterial infection. ibid, Chapter 3 pp130-134.
- 4) Scaravilli F, Cook GC: Parasitic and fungal infections. ibid, Chapter 2 pp97.
- 5) Katayama Y, Tsubokawa T, Hirasawa T, et al: Intradural extraosseous chordoma in the foramen magnum: Case report. J Neurosurg 75: 976-979, 1991.
- 6) 船田信顕：HIV と AIDS. 病理と臨床 臨時増刊号 27:175-181, 2009.
- 7) Kitamoto T, Amano N, Terao Y, et al: A new inherited prion disease (PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. Ann Neurol 34: 808-13. 1993
- 8) Mochizuki Y, Mizutani T, Tajiri N, et al: Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaques after cadaveric dura mater graft. Neuropathology 23:136-40, 2003.
- 9) 上倉 精, 水谷智彦, 坂巻周二ほか: CT 上大脳白質に多巣性低吸収域を呈した急性多発性硬化症の1剖検例. 臨床神経 28: 74-82, 1988.
- 10) 野口昌幸, 水谷智彦, 田邊 等ほか: サルコイドニューロミオパシーにみられた動脈病変. 神経内科 32: 1990.
- 11) Mochizuki Y, Oishi M, Nishiyama C, et al: Active leprosy treated effectively with ofloxacin. Int Med 35: 749-51, 1996.

特別講演

感染症の診断・治療におけるピットフォール —神経感染症を含めて—

青木 真

【要旨】 感染症診療のポイントは4つの重要な要素が検討されているかどうかが鍵となる。この4要素とは：1：正確な感染症の存在とその重症度の認知、2：問題の臓器・解剖と原因微生物の整理、3：1と2に基づく適切な抗菌薬の選択・変更、4：適切な抗菌薬の効果（＝感染症の趨勢）判定である。この4要素を有機的に関連させながら良い感染症診療を行うためには、微生物学的な知識に加えて、広範な鑑別診断を展開しながら臨床像を分析する総合内科的な能力が要求される。

日本語 Key Words : 感染症の適切な存在診断、局在診断、治療薬選択、趨勢判断。

英 語 Key Words : Diagnosis of Infectious diseases, Localization of Infectious diseases,
Antimicrobial agent of choice, Activity of Infectious Diseases

はじめに

感染症診療上、犯しやすい誤りがあり、その誤りは洋の東西を問わず極めて定型化、あるいはパターン化されている。第13回日本神経感染症学会では、そのパターンを指摘し、誤り・ピットフォールに陥らない方法について講演した。

目的

感染症診療上、陥りやすいピットフォールを指摘し、日常の感染症診療の質を向上を図る。

本文

感染症診療のポイントは、(表1)にある4つの重要な要素が検討されているかどうかが鍵となる。この4要素を有機的に関連させながら良い感染症診療を行うためには、微生物学的な知識に加えて、広範な鑑別診断を展開しながら臨床像を分析する能力が必要される。

この4要素とは：1：正確な感染症の存在とその重症度の認知、2：問題の臓器・解剖と原因微生物の整理、3：1と2に基づく適切な抗菌薬の選択・変更、4：適切な抗菌薬の効果（＝感染症の趨勢）判定である。この4要素を有機的に関連させながら良い感染症診療を行うためには、微生物学的な知識に加えて、広範な鑑別診断を展開しながら臨床像を分析する必要がある。

表1 適切な感染症診療の基本要素

- 1：正確な感染症の存在とその重症度の認知
- 2：問題の臓器・解剖と原因微生物の整理
- 3：2に基づく適切な抗菌薬の選択・変更
- 4：適切な抗菌薬の効果（＝感染症の趨勢）判定

1. 正確な感染症の存在とその重症度の認知

1-1 感染症存在の認知

感染症の存在を考えるにあたり、発熱やCRPといった「いわゆる炎症反応を示す指標に依存しう

ない事が重要である。発熱の存在は感染症の可能性を考える良い契機にはなるが、「発熱＝感染症の存在」ではない事を理解する必要がある。発熱の原因は感染症以外にも多くあり、悪性腫瘍、膠原病、薬剤アレルギーなどがよい例である。また、発熱を認めない感染症も多い。最も重要なことは発熱やCRP依存性の感染症を探しから自由になる事である。「体温やCRPの上昇＝感染症有り」、「平熱やCRP正常値＝感染症無し」といった感覚が身についてしまうと、「目の前の臨床像の鑑別診断に感染症が含まれるか？」という検討を適切に行えなくなる。意識状態の変化、過換気、恶心・嘔吐・下痢といった臨床像の変化、並びに原因不明の呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシスといった検査所見は、体温や白血球数・CRP値の上昇と同様かそれ以上の意味を持つと考えるべきである。

1-2 重症度の理解

「CRPや白血球数上昇の程度＝感染症の重症度」といった初步的な誤解も散見される。重症の細菌性肺炎では白血球数は 1万/mm^3 を超えるかも知れない。更に重症化すれば白血球数は $3,000/\text{mm}^3$ に低下するかも知れない。それならば正常白血球数は重症から更なる重症に移行する経過の値であるかも知れない。急性の「反応物質」として肝臓から産生されるCRPも同様で敗血症などでは“正常値”を示す事が少くない。髄液中の白血球やCRPについても同様の可能性が高く、実際、髄膜炎の予後不良因子として髄液中の白血球数が $1000/\text{mm}^3$ 以下を挙げる論文もある。¹

病態の理解に基づかない検査データの解釈は危険である。なお余談であるが、検体として採取された髄液中の白血球数は時間と共に急速に減少するので注意が必要である点を指摘した。とくに好中球の減少はリンパ球のそれよりも速く、時間の経過のみで“リンパ球優位”的な髄液となって仕舞い、誤診の要因となりうる。²

2：問題の臓器・解剖と原因微生物の整理

2-1：問題の臓器・解剖の検討

具体的な臓器を絞るパラメータについては割愛するが、これが整理されていれば病歴聴取や身体所見の検討は速やかに行う事ができ、また診療録の記載も非常に系統的に整理される事になる。「どこに感染源があるかを探る」ことは初学者に必須である解剖・臓器ごとのパターン認識の訓練にもなり、また

「熱、CRP、白血球数が正常化するまで抗菌薬を続ける」ことへの疑問や「抗菌薬投与中止のタイミング」を理解する健全な土台となりうる。

市中感染症ではきちんとした問診と身体所見の検討により7-8割の症例で問題臓器が絞れる。但し消化器症状などは消化器以外の感染性、非感染性の原因で出現するので注意が必要である。また高次脳機能障害で来院した前立腺膿瘍の症例を本講演でも紹介したとおり時に前面に出る臨床像からは想像しがたい部位に感染巣がある場合もあるので注意が必要である。(表2)

表2：消化器症状の原因例（感染症）

肺炎（特に異型肺炎）
骨盤内・後腹膜：骨盤炎症性疾患 / 骨盤内膿瘍、腸腰筋膿瘍、骨盤内虫垂炎
胆道系感染症
敗血症一般
トキシックショック症候群：黄色ブドウ球菌、連鎖球菌
小児の中耳炎

「責任臓器を決定しようとしたにも関わらず臓器を決定出来ない」場合も、そのような「不明熱的」な病態と整理出来れば適切な鑑別診断が与えられ、それに基づき適切な診療を続ける事が可能である。一般に不明熱診療で失敗する最大の理由は医療従事者が問題の臓器・解剖の整理を怠ったために自分達が「不明熱的な病態＝局在の不明確な病態」を扱っていると自覚できず焦っているためである。

2-2：原因微生物の検討

2-2-1：原因微生物の検討

臨床状況から得た情報をもとに起炎菌を「想定」する事は、習慣的に塗沫や培養検査を提出することよりも遙かに重要である。実際には年齢、臓器、感染成立の場所、基礎にある免疫疾患の種類などにより原因微生物はあらかじめ大体「想定」可能である。逆に、この想定が出来ないまま培養結果を鵜呑みにすると、培養で検出される菌を全て治療対象であるかのように解釈してしまうこともある。具体的な微生物名の「想定」という作業無しに、無考えに提出される塗沫や培養検査は、無考えに繰り返される種々の画像、血液検査と同様有害でさえありうる。講演では成人女性の髄膜炎の起炎菌がインフルエンザ菌であった事から多発性骨髄腫の診断に至った例

を紹介した。

とくに臓器による微生物の想定は重要で「Aという菌はBという臓器に感染症を起こすのが得意である」「Aという臓器の感染症の原因にはBという微生物が多い」という知識は必須である。裏返せば「Aという臓器にはBという微生物が原因となりにくい」という知識も重要である。

2-2-2：グラム染色や培養検査の重要性など

原因微生物の想定に有用な手法としてグラム染色も欠かせない。グラム染色を行うことができれば、きわめて短時間のうちにグラム陽性・陰性、球菌・桿菌を区別する情報が得られる。慣れれば菌の形態や配列なども参考になる。加えて検体の得られた臓器や臨床状況を考えるとかなり細菌を絞りこむ事が出来るのである。初学者はグラム染色で有意の所見を認めたにも関わらず培養が陰性であったり、逆にグラム染色で有意な菌を認めなかつたにも関わらず培養が陽性になる事実を繰り返し経験する事により、培養という感染症診療に必須の検査が本質的に持つ感度、特異度の問題を体得できる。

必要に応じて真菌、抗酸菌に対する塗沫、培養検査も行う。血液培養の採取も重要である。特に血培採取のタイミングは重要であり「発熱の時だけ血培採取」という事は避けたい。重症感染症の可能性を検討した時点で、発熱やCRP上昇の有無に関わらず、血液培養採取の必要性がある。

2-2-3：感受性情報とLocal factorの重要性

肺炎球菌やレジオネラ菌に対する尿中抗原検査、結核菌に対するPCRなど培養以外の検査の進歩も著しい。しかしこれらの検査は抗菌薬などに対する感受性情報を提供出来ない。胸水のPCRで診断のついた結核性胸膜炎に対してINHを含む標準的治療を開始、後に胸膜組織の培養結果がINH耐性菌の存在を教えてくれた症例は記憶に新しい。依然として培養検査による起炎菌の同定と、培養検査によってのみ与えられる抗菌薬感受性は重要である。

また髄膜炎、心内膜炎といった重症感染症の治療初期、菌名、感受性などのあらゆる可能性を考慮したうえで「全て」をカバーする抗菌薬の使用が求められる。しかし膀胱炎など抗菌薬の効果を観察、場合によっては変更・・といった事が許される感染症も少なからず存在する。漠然と耐性菌を恐れて常に広域抗菌薬を使用する事よりも、各診療施設やその施設が置かれている地域に存在する菌の種類と感受性（Local factor）を考慮しつつ、慎重に観察する

という臨床上のOptionの重要性を再認識したい。感染症の種類によっては一発必中を期する必要はない。

3：適切な抗菌薬の選択

3-1：重症度と抗菌薬のスペクトラムの関係

「臓器・解剖と原因微生物に関する整理」が終了して初めて抗菌薬の選択、投与法などについて考える事が出来ることを繰り返し強調しておく。この整理のもとに問題の臓器に十分移行し、想定された、あるいは決定された原因微生物に有効なスペクトラムを持つ抗菌薬を選択する。これが実行されれば、自然に抗菌薬のサイクリング、採用抗菌薬のバラエティなどは些細な問題となる。

抗菌薬も限られた医療資源である、適切な「整理」のもと、可能な限り長年使用され十分な臨床効果を挙げ認知されたTime honoredな抗菌薬を使用し、新しい抗菌薬に対しては健康な留保の姿勢を維持しつつ大切に使いたい。

3-2：MIC（最小発育阻止濃度）など微生物学的情報の利用法

培養結果レポートに報告されるMIC（最小発育阻止濃度）や（S）（I）（R）といったIn vitroの情報のみ参考にして抗菌薬を選択する事も避けたい。MICなどは抗菌薬選択上の一つのファクターにしかすぎない。MICが良くても無効な場合はいくらでもある。pK/pDなど臨床的に考慮すべき要素は他に多数存在する。要は教科書的に「Aという臓器の、Bという菌による感染症にはどの抗菌薬を使用すべきか？」という臨床的なStandard practiceを知っている事が培養結果を判断する際に求められる最低条件である。

3-3：抗菌薬の種類・投与量・投与経路

発熱が良くならないからと闇雲に抗菌薬を変えたり加えたりする場面を良く見かける。本当に必要ならば抗菌薬の追加も変更も行って良いが、あくまでも「既に使用した抗菌薬が移行しない新たな臓器をカバーする必要が出てきた」、「現在使用中の抗菌薬のスペクトラムでカバー出来ない起炎菌の存在が想定された」といった合理的な現状分析の存在する場合に限りたい。抗菌薬の臓器移行性や起炎菌に対するスペクトラムの整理もなしに闇雲に抗菌薬を加えたり追加したりする「悪癖」は適正使用といえないばかりか、院内感染問題を深刻化させる行為であることを忘れてはならない。

起炎菌が同定されたら可能な限りすみやかにスペクトラムの狭いものに変更する De-escalation の努力も重要である。培養もろくに行わず、熱に怯えて抗菌薬の変更を繰り返す愚は避けたい。

抗菌薬の投与量については常に十分量を投与することが重要である。目の前の患者に「必要最小限の投与量」など臨床的に判断のしようもない。筆者は、実施可能な限り、抗菌薬は under dose (投与量が低め) よりも over dose (投与量が多め) を選択している。under dose 気味では感染症が良くならないのは underdose で十分な組織内濃度が作れなかつたためか、それともスペクトラムが外れていたのか、抗菌薬が到達しない解剖の問題があるのかわからぬ。基本的には「十分量を十分期間、臓器・解剖と原因微生物をきちんと整理した上で使用すれば感染症は良くなる」といった整理に基づいた確信を持ちたい。そして期待した効果が得られない場合には、闇雲に抗菌薬を追加、変更するのではなく、合理的な整理に基づき、膿瘍など抗菌薬が到達しない解剖の存在を検討するため画像診断をおこなったり、薬剤熱、腫瘍熱、深部静脈血栓症の存在など他の鑑別診断を展開したい。

また臨床的に改善を認めると投与量を減量できると考えやすい。しかし、臨床的改善は、局所的には炎症 (=血管透過性) の減少であり、これはすなわち抗菌薬の病巣移行の低下とも考えられる。このため重症感染症では一般的に抗菌薬の投与量を臨床的改善とともに減少させることは好ましくない。ただし pK/pD などが十分考慮され、文献的にも臨床効果が証明されている抗菌薬については、経口に変更する事は全く問題無い。むしろ血管カテーテルという危険因子を取り除く良い契機である。

4：適切な抗菌薬の選択

4-1：臓器・解剖別の検討

治療効果を判定する際には、一度、体温、CRP、白血球数などから自由になり、責任臓器を決定する際に用いたパラメータが改善しているかを検討する事である。例えば肺炎が治療に反応すれば患者の呼吸困難、呼吸数、喀痰のグラム染色、動脈血ガス分析など肺に特異的なパラメータは改善する。しかし寝たきりによる無気肺が残っていたり、尿路感染症や薬剤熱を併発していれば発熱、白血球增多、CRP 上昇などといった肺に非特異的なパラメータは改善しない。臓器特異的な治療効果の判定ができるないと肺炎がよくなっていることを見失う。熱や CRP ばかりみていると肺炎がよくなっていることに気づかない。

昇圧剤やインスリンの必要量、尿量、意識状態なども感染症の趨勢判断に有用である。発熱や白血球上昇が続いても、これらのパラメータが改善すれば安心である。

4-2：感染症改善・悪化のパターンの理解

感染臓器、原因微生物の種類により感染症の悪化、改善の速度、Pattern は異なる。肺炎球菌による肺炎などは抗菌薬が有効に効いていても臨床的な肺炎像（発熱、胸部異常陰影等）は改善しない。これは肺炎のみならず髄膜炎の場合にも、ある程度当てはまる筈であり治療の正否・期間の決定に参考になる。更に一般論として、細菌感染症は「良くなるか、悪くなるかのどちらか」である。肺炎診療などで、一定の改善を認めた後に良くも、悪くもならない小康状態が続く病態をみたら、例外を除き、感染症自体のコントロールは良好であると考え抗菌薬を中止して良い事が多い。肺炎が良くなっても ARDS、心不全、肺癌が同時に存在すれば発熱も胸部異常陰影も“健在”である。

結論

神経感染症を含む、感染症全般に渡る診療の原則について述べた。

文献

- 1) Fitch MT, Abrahamian FM, Moran GJ, et al: Emergency department management of meningitis and encephalitis. Infect Dis Clin North Am 22:33-52, 2008.
- 2) Steele RW, Marmer DJ, O'Brien MD, et al: Leukocyte survival in cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 23:965-966, 1986.

教育講演

神経感染症と国際協力 - カラチとゴロカ
(パプアニューギニア) のSSPE

高須俊明

[要旨]日本とパキスタン、日本とパプアニューギニアの間で行なった国際協力について述べた。1982年から15年間、シヴィルホスピタルカラチを拠点に174例のSSPEを診断した。74年以降の12年間に同病院を受診した運動ニューロン疾患数とSSPE患者数はそれぞれ38と13であった。発病後来院までの期間を勘案してカラチにおける年間SSPE発生率を人口百万当たり8~13と推定した。パプアニューギニア東部高地州では97年、98年の2年間に20歳未満の小児百万当たり年平均98のSSPEが発生した。カラチではSSPE患者の大多数が比較的高年齢(2歳以上)で麻疹に罹患していたが、ゴロカベースホスピタルのSSPE患者では大多数が乳児期(1歳未満)に麻疹に罹患していた。高地州の2例のSSPE患者から野外麻疹ウイルス2株を検出しゲノムがワクチン株とは異なることを確認した。

日本語 Key words :国際協力、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、発生頻度、麻疹罹患年齢、麻疹ウイルスゲノム

英 語 Key words :International joint action, Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE), Incidence, Age at measles infection, Measles virus genome.

はじめに

A. 神経感染症と国際協力

1. パキスタンとの国際協力

パキスタン国カラチ自治都市では、SSPE、急性脳炎およびアポロ病(急性出血性結膜炎)をテーマにして、1982年から97年まで現地で活動した。

(1) 端緒、スタート^{1,2)}

79年来日中のパキスタン国シンド州立ダウ医科大学準教授(のち教授)・シヴィルホスピタルカラチ神経科主任アクター・アーメド氏(Dr. Akhtar Ahmed, Associate Professor (later Prof.) & Head, Department of Neurology, Dow Medical College & Civil Hospital Karachi (CHK), Sind Province)が私に、カラチではSSPEと思われる患

者に多く遭遇するが抗体測定ができないでいると語った(翌年に論文化¹⁾)ので、私は同氏を元国立予防衛生研究所ウイルスの甲野禮作先生に引き合させた。サンプルが送られてきたら抗体測定をしようということになったが、送られては来なかった。甲野先生の示唆で当方から乗りこむ計画を立案したところ、82年度文部省海外学術調査予備調査(メンバー:甲野、東大医科研青山友三教授、高須(代表)、カウンターパート:アクター・アーメド)として採択されてわれわれの日パキ国際協力がスタートした。

アクター氏は、南インド出身で14歳頃、パキスタンのインドからの分離独立に際してカラチに移住、ダウ医大卒業(ゴールドメダル取得)後、英国で神経学を学び、神経学でFRCPの資格を得て、パキスタンで最初の神経専門医となつた²⁾。

所属: 日本大学名誉教授

連絡先: 〒165-0027 東京都中野区野方5-9-3 Eメール: ttakasu@vesta.ocn.ne.jp

(2) 場所と背景³⁾

パキスタン国はインド亜大陸の西端にあり、シンド州はその南部にあってインダス川の下流域を占める。カラチはシンド州の南西部に位置するアラビア海沿岸の大都会であり、自治市である。国民の大多数はイスラム教徒であって、大家族、血縁依存の社会を形成している。当時、生活水準は低く、貧富の差が大で、識字率は低く、教育は偏在し、公衆衛生水準は低かった。カラチの人口は80年代初め8.4百万、15歳未満人口の割合は44%で、乳児死亡率は84%（79年、都市部）から153%（88年、全域）、予防接種率は<10%であった³⁾。

ダウ医科大学は当時パキスタンにあった20数校の医科大学の一つで、大英帝国時代に創設された。1学年に約200名余の席があって、男女それぞれ約半数を占めていた。

(3) 目標

第1にSSPEが本当にカラチで多発しているか、第2に急性脳炎、とくに日本脳炎が発生しているか、第3にアポロ病（出血性結膜炎）（脊髄・神経根炎を伴なうことがある）が発生しているかの解明を目指とした。第2と第3は甲野先生の要望により付加した。

(4) 動員された研究者（82～97年）

日本側18施設27名（うち主たる研究者は13施設11名）、パキスタン側4施設9名（うち主たる研究者は3施設8名）が動員された。主たる研究者の専門分野の内訳は、日本側は臨床、疫学、媒介動物、ウイルス、小児臨床、免疫、パキスタン側は臨床と感染免疫であった。SSPE関係の主たる研究者を記すと、日本側6施設7名（日大神経高須、日大神経院生西村敏樹、北大公衆衛生近藤喜代太郎、東大医科研実験動物吉川泰弘、予研靈長類センター寺尾恵治、愛知衛生研磯村思无、北里研基礎研駒瀬勝啓）、パキスタン側2施設8名、アクター・アーメド、ダウ医大・CHK小児科のDS・アクラム(D.S. Akram)准教授とムビーナ・アグボアトワラ(Dr. Mubina Agboatwalla)医師、アバシシャヒドホスピタルカラチ小児科ヤスミン・アクバーニ医師(Dr. Yasmeen Akbani)、カラチ大学感染免疫のモハメド・シャヒード(Mohammed Shahid)氏、モハメド・アムジャド(Mohammed Amjad)氏、SA・カズミ(Shamsul Afreen Qasmi)氏、SU・カズミ(Shahana Urooj Kazmi)准教授、あった。このように、われ

われの国際協力は、多施設・多原理の日パキ国際共同研究の形をとって行なわれた。

当時のパキスタンでは、ウイルス抗体測定は首都イスラマバードにある国立衛生研究所で目的限定的に実施されてはいたが実地臨床上の需要に応える余力はなく、診断上必要な時には、アクター教授は患者サンプルをイギリスに送っていた。

(5) 研究補助者（SSPE関係のみ記す）

CHKでは6名の人たちの補助を得た。職種と補助業務（かっこ内）を記すと、臨床検査技師（患者問診補充）、脳波検査技師（脳波記録）、社会福祉士（ケースコントロールスタディ地域対照小児保護者の訪問調査、オフタイムに協力）、臨床検査技師（患者出身地マッピング、オフタイムに協力）、教授秘書（ドライアイス調達）、雑役係（サンプル冷蔵運搬）である。他に小学校教師（免疫学的研究対象小児の選定に協力）の援助を得た。

当時のカラチではドライアイス入手するにはカラチ空港から特別に分けてもらう、そのためにはアクター教授が自分の患者である空港職員に予め電話して依頼しておいて誰かが取りに行く（空港は配達してくれない）のだが、CHKから出て行ってもらつて帰ってくるのに優に半日をつぶす。他病院で採取したサンプルの抗体活性を損なわないで持ち帰るには氷冷バイク運搬をするのだが、道路に信号機がない、あっても動いてない、暑いカラチの町で交通渋滞が発生すると時間がかかると氷が解けてしまうことがある。が、定刻に遅れることは当たり前であつて誰も腹を立てたりしない。

アクター教授自身は学生教育と診療の合間を縫つて、また休日を利用して、共同研究の遂行に尽力したが、他の医師、看護師は日常診療に忙しいためもあって、共同研究に関与しなかった。教授によれば、安心して仕事を任せられる人間の数が当時現地ではなく、教授自身が人選して必要な仕事を割り当てていた。補助員にとって、教授に割り当てられた仕事はルーチン以外の業務であり、初仕事であることが多く、時間的にも精神的にもかなりな負担になったと思われる。補助員の労苦に報いるべく私は、臨床検査技師1名の日本における技術研修の斡旋、謝金の用意（教授を通じて渡した）、オフタイムに地域訪問調査をしてくれた人にオートバイ（訪問に使つたもの、日本側が現地調達した）の供与、脳波技師1名の日本への招待を行なった。

当時、アクター教授の給与は（当時の日本円換算で）月額7万円程であった。一定の生活水準を維持

するため、すべての大学勤務医師は、週 5 ~ 6 日、夕方から夜 10 時ごろまで自宅開業、または他病院勤務をしていた。教授は、婦長に、ポケットマネーから定期的に生活費援助をしていた。私は、初めのうちはこれらの事情を充分に理解していなかった。当時の状況の中で現地の人々の協力を得ていくには、日本側のスタンスが慎ましくある必要もあると感じたこともあって定宿は終始中級ホテルでしたが、日本人共同研究者から苦情が出ることはほとんどなかった。

物事を依頼する時には、必ず教授を通す必要があったが、初めのうちは日本側の研究者の一部がその事を充分理解せず、トラブルを起こしそうになったことがある。

(6) 資金調達

日本側高須が専ら行なった。文部省から 71,650 千円、厚生省から 13,000 千円、日本大学から 1,000 千円、その他、合計 15 年間に 87,300 千円の補助金を受けて資金とした。当時、厚生省研究費は専ら国内向けだったので、渡航費、現地活動費は専ら文部省の海外（または国際）調査研究費で賄った。パキスタン側は、当時医学研究費が乏しく、大学でも臨床教授が使える研究費はほとんどなかったようだ。アクター教授は初めのうちポケットマネーで、ガソリン代や研究補助員謝金を負担していたが、後には、代理人を通して、共同研究の継続、拡大のためには多額の研究費の供与が必要だと申し入れてきた。当初、私はこの困難さを充分理解しておらず、

申し入れを受けて狼狽した。

(7) 施設・設備・備品の利用

日本側はウイルス抗体測定、ウイルスゲノム解析など、パキスタンから持ち帰ったサンプルの解析業務に国内の施設・設備を利用した。訪問調査用にオートバイ 1 台を現地で購入し利用した。

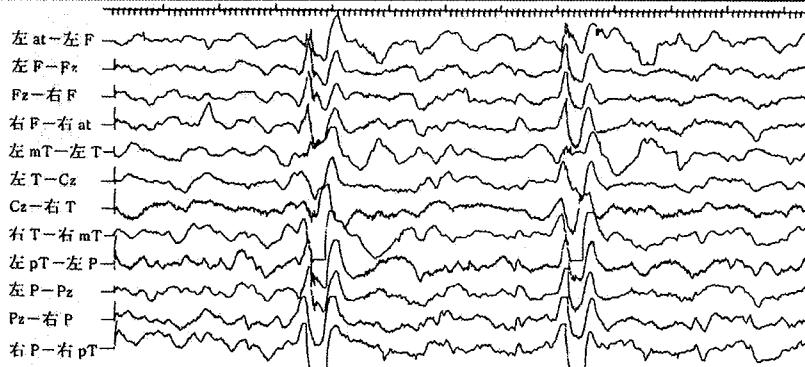
パキスタン側は、病院手持ちの脳波計、冷蔵庫、マイナス 20 度の冷凍庫、空き室、教授室を共同研究のために提供した。マイナス 70 度の冷凍庫（ウイルス分離のためのサンプル保管に必須）はカラチの町に販売している所がなく、最終的にアガカーン大学生化学教授の理解と計らいで教授管理下にあつたものの使用が許された。

(8) S S P E の診断

以下の手順で進めた。日本側高須が、①診断基準設定、②プロトコールを作成した。次いでパキスタン側アクター教授が、③S S P E 疑い症例集め、④プロトコール記入、⑤脳波記録、判読（図 1）、⑥髄液・血液サンプル採取、⑦血清分離、⑧サンプルを CHK 神経科まで氷冷運搬し、神経科設置のマイナス 20 度の冷凍庫に保管、⑨日本側のカラチからの帰国出発の直前にドライアイスを調達した。これを受けて日本側が、⑩カラチから日大神経内科までサンプルを冷凍運搬、東大医科研に転送、⑪東大医科研で吉川泰弘先生が麻疹抗体を測定して血清診断、その上で、⑫次回の高須のカラチ訪問時に、アクター教授と高須の共同作業で最終診断を行なった。

図 1

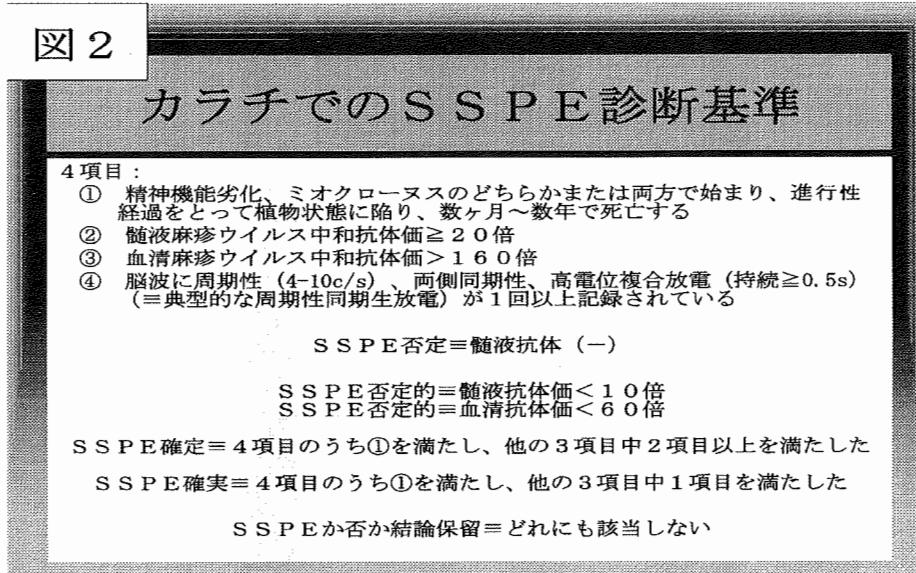
カラチの S S P E 脳波



14歳男子。発病後 4か月。■年 7月。全誘導に同期した高電位徐波群から成る周期 4 ~ 5 秒の放電 (periodic synchronous discharges, PSD) が現われている。PSD の間隙は不規則な徐波で占められている。（シヴィルホスピタルカラチでの自験例）

(9) カラチSSPE診断基準

双方の当時の実情に合わせて実用上の診断基準を高須が作成した(図2)。



(10) 診断結果、SSPE確定例とSSPE確実例の同質性

SSPE容疑201例の診断結果は、SSPE確定135例、SSPE確実39例、SSPE否定または否定的合わせて5例、SSEか否か結論保留11例となった。髄液抗体価、血清抗体価でみて、中央値、平均値は、SSPE確定群とSSPE確実群の間に有意差がなく、両群ともSSPE否定または否定的群より明らかに高値であった(未発表)。典型的PSDは、確定群に90%、確実群に85%で認められた。以上より、SSPE確定群と確実群は、同質のものと考えられたので、両群合わせて174例をSSPEと診断した。

(11) SSPE年次別初診例数(82～97年、CHK)^{3,4)}

共同研究で診断した174例のSSPEを、初診年次別に分けると、86年から96年までの11年間は毎年10例以上、とくに1987年から1991年までの5年間は毎年15例以上が初診していた^{3,4)}。共同研究が軌道に乗ってくるにつれて多くのSSPE症例が集まってきたと考えられた。

(12) カラチのSSPE記述症候学^{3,4,5,6,7)}

SSPE患児の麻疹罹患年齢を集計するうちに、比較的高年齢(2歳以上)での麻疹罹患の割合が大きいことに高須が気付いた。この所見をより確かにするために、愛知衛生研の磯村思无先生が現地小児の母親の麻疹認識を調査したが、現地小児母親は麻疹

を良く知っていると考えられた^{5,6)}。現地の乳児死亡率が高いことを考慮し、乳児死亡率による補正を行なった(高須)が、2歳以上麻疹の割合は補正前67%、補正後65%であった⁷⁾。このほか、発病時の発熱が少くない、激症型が少くないという所見を得た^{3,4)}。

(13) カラチのSSPE有病率、推定発生頻度^{8,9)}

当時のパキスタンにおける公立の第一線病院では、外来診療は一般に診療録なしで行なわれていたが、アクター教授はCHK神経科主任に就任して以降の12年間(74～85)に自分が診た患者の観察記録を自己保管していた。故近藤喜代太郎教授がこれに目を付け、

保管されていた観察記録の調査を実施し、主要40種類の神経疾患の有病率を算定した⁸⁾。その中で74～85年の11年8ヶ月間に、SSPEの有病者数は、厳密な診断基準に当てはめた上で、22、このうちCHKに自発的に直接受診した者に限ると(教授への紹介患者を省くと)、SSPEの有病者数は13となつた。運動ニューロン疾患(motor neuron diseases, MND)の有病者数は38となつた。MND3.7(MND有病率世界的平均値は人口10万当たり0.8～6.7、平均3.7)がカラチにも当てはまるとき定すると、人口10万当たりのSSPE有病率は、 $3.7 \times (13 / 38) = 1.27$ 、人口百万当たりの有病率は12.7となつた。病院受診までのSSPEの罹病期間を1～1.5年と仮定すると、カラチにおけるSSPE発生頻度は人口百万当たり年間8～13となつた。

近藤教授はさらに、カラチのSSPEの発病リスクを探るべくケースコントロールスタディを実施し、地域訪問調査によって患者の同胞と遊び友達を調べ、患者と比較した^{8,9)}。詳細はここでは省くが、SSPEのケースコントロールスタディとして近藤教授が以前に日本で実施したものと含めて世界で4番目の報告であった。

(14) カラチ麻疹ウイルスゲノム¹⁰⁾

パキスタン側が急性麻疹患者集め、咽頭拭い液採取、血液採取を行ない、日本側が末梢血リンパ液調

製、サンプル冷凍国際運搬、日本でのウイルス分離、ウイルスゲノム解析、Gene Bank 登録、論文作成を行なった。これらの仕事は日大神経院生西村敏樹が、北里研基礎研の駒瀬勝啓先生の指導の下に行なって学位論文とした。

カラチで分離した麻疹ウイルス PK-1 1989 と、PK-2 1989 の 2 株は、従来報告されている麻疹ウイルス野外株の 5 つの系統に分類されず、新しい 6 番目の系統に位置づけられた¹⁰⁾。現時点において、これら 2 株の分子性状と SSPE の多発とは直接関係づけられないが、今後麻疹ウイルス、SSPE ウィルスの分子性状とその神経病原性の知見の集積を通して、本研究の意義が再確認される可能性がある¹⁰⁾。

(15) カラチ SSPE の特徴^{3, 4, 9, 10, 11, 12)}

①多発⁸⁾ (日本や米国の 10 倍超)、②SSPE 患者の高年齢 (2 歳以上) での麻疹罹患の割合が大きいこと^{3, 7)} (日本や米国では低年齢 (2 歳未満) での麻疹罹患の割合が大きい)、その他が挙げられた^{3, 4, 9, 10, 11, 12)} が、詳細はここでは省略する。

(16) カラチ小児の免疫血清学¹¹⁾

予研筑波霊長類研究センター寺尾恵治先生は、カラチの健常小児を保護者の収入の高低で 3 群に分け、末梢血球数、血清生化学的パラメーター、リンパ球サブセット、免疫グロブリン、麻疹ウイルス中和抗体を測定して比較したところ、現地 SSPE 発

生リスクとして低所得群における麻疹罹患と、高所得群における比較的高年齢での麻疹罹患の 2 つが仮説として浮上した¹⁰⁾ が、詳細はここでは省略する。

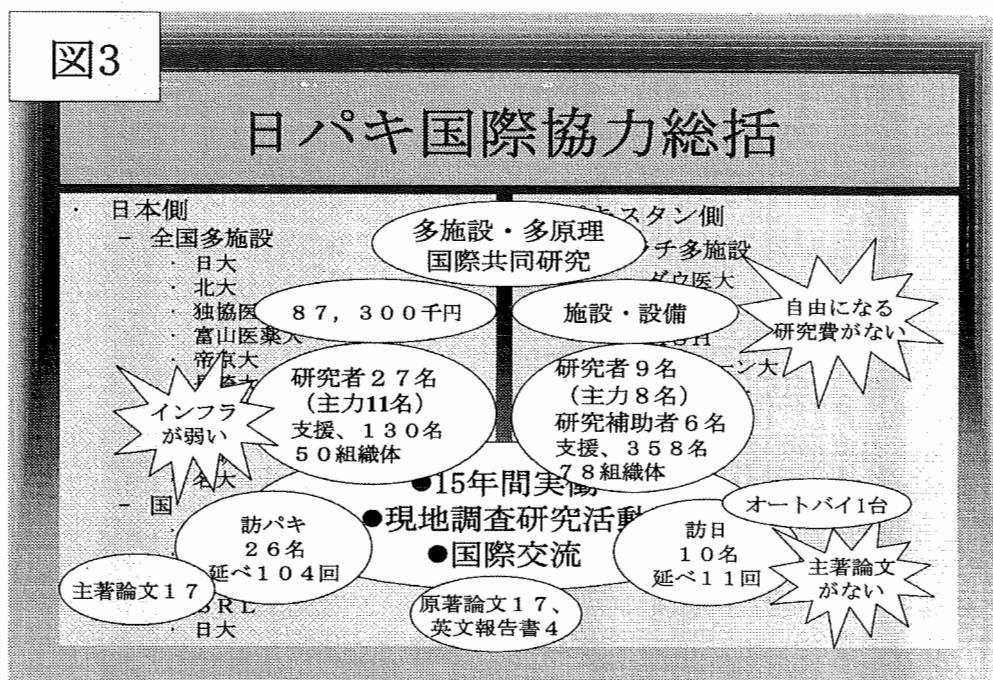
(17) カラチでの他の成果¹²⁾

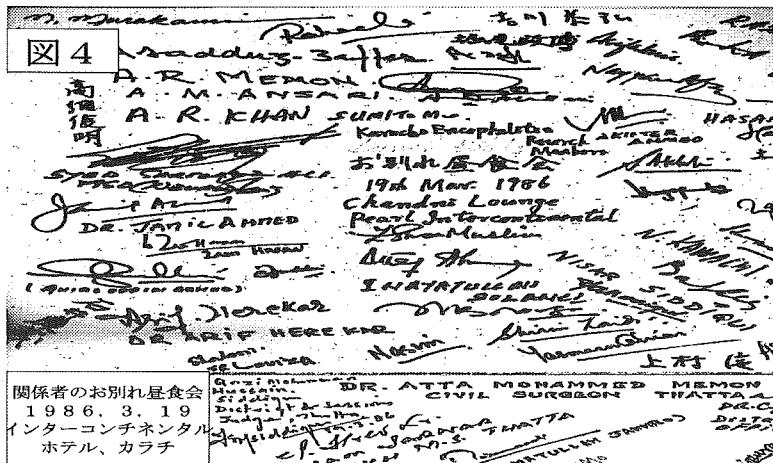
急性脳炎に関しては、五十嵐章教授 (長崎大熱帯医研) らが日本脳炎ウイルスゲノムを急性脳炎患者髄液から検出した¹²⁾。アポロ病に関しては、菅又昌美氏 (帝京大医衛生) らが住民へのアポロ病起因ウイルスの浸淫を血清抗体で証明した¹²⁾。他にも成果がある¹²⁾ が、詳細はここでは省略する。

(18) 日パキ国際協力総括 (図 3, 4, 5)

15 年にわたる協力活動の結果、①現地調査研究活動において原著論文 17、うち SSPE 関係 5、英文報告書 4 (現地で頒布) を作成し、内容的に所期の 3 目標を達成した。②協力活動を通じて、双方による相手国訪問をも重ね、国際交流の実をあげることができた (図 3)。青山教授、東大医科研山内一也教授、元北大公衆衛生教授石井慶蔵先生、北大獣医公衆衛生橋本信夫教授が現地視察をされた。日本側の全現地活動研究者はアクター・アーメド教授宅訪問の機会を得た。86 年にお別れ昼食会を開いた (図 4) が、その後、共同研究が再開されて 97 年まで続いた。91 年には高須が夫妻を日本に招き、東京、京都、奈良、鳴門、箱根を案内した (図 5)。

磯村思无先生は長くカラチとの独自の共同研究を続けられた。





関係者のお別れ昼食会
1986. 3. 19
インターリンチネンタル
ホテル、カラチ



アクター・アーメド夫妻、1991年、奈良

2. パプアニューギニアとの国際協力

パプアニューギニア国 (Papua New Guinea, PNG) 東部高地州ゴロカ地区 (Goroka, Eastern Highland Province) では、SSPE をテーマにして、96 年から 01 年まで現地で活動した。

(1) 端緒^{13, 14, 15)}

96 年、西村と高須は文献検索で、PNG における SSPE の著しい多発を報ずる論文¹³⁾を知った。高須が論文著者 KM・ルーカス氏 (K. M. Lucas) にレターを出したところ、PNG における研究を終えてシドニーに帰国していたルーカス氏に PNG 医学研究所がレターを回送し、ルーカス氏は PNG 国保健長官 P.I.・テム (Dr. P. I. Temu) 氏にレターを回送、やがてテム氏から高須にレターが来た。これを受けた高須、国分裕司 (日大医神経学)、西村が PNG を訪問し、ゴロカに入つて PNG 医学研究所を訪ねたが所長は不在 (副所長の応対を受けた)。次いで、首都ポートモレスビーにてテム氏と面談、現地研究活動の希望を表明し了承を得た。97 年、高須が PNG 医学研究所 M.P.・アルパース所長 (Dr. M. P. Alpers) にレターをして共同研究の希望があることを伝え、まもなく高須、北里研駒瀬勝啓、国分、西村、日大神経院生三木健司の 5 名が PNG を訪問しゴロカでアルパース所長と面談したところ、所長は条件付 (PNG 側は研究費負担ができないこと) でわれわれの申し入れを受け入れ、主なカウンターパートとして CM・ムゴネ博士 (Dr. C. S. Mgone) を指名し日パブ国際協力がスタートした。この辺の事情は以前に熱帯医学協会からの依頼で、雑誌熱帶に書いた^{14, 15)}。

(2) 国土、州^{14, 15)}

PNG は、ニューギニア島の東半分を占め、国土面積は日本の 1.2 倍である。19 州、1 首都地区のうち 14 州と首都地区は沿海にあり、5 州は高地にあってその一つが東部高地州である。東部高地州は東西約 200 km、南北約 300 km の大きさがあり、周辺は 3000 メートル級の高山で占められ、中央部は海拔約 1500 メートルの高原である。州人口は当時約 30 万であった。ゴロカ地区は上記高原の北部に位置し、人口約 3 万で、ここに州唯一の病院 Goroka Base Hospital (GBH) が置かれていた。

(3) 背景、人口動態^{14, 15)}

沿海地区は熱帯であるが、高地は温帯気候である。中家族、血縁依存の社会で、キリスト教が浸透している。経済は低水準、識字率は 45% (90 年) から 76% (00 年) へと上昇中であった。公衆衛生は低水準であった。PNG 人口は 3.7 百万 (90 年)、3.8 百万 (00 年)、15 歳未満人口の割合は 40.4% (90 年)、乳児死亡率は 82% (90 年)、予防接種率は <10% (81 年) から 48% (84 年) と上昇してきていた。

(4) 目標

SSPE に絞り、第 1 に PNG における SSPE 多発の確認、第 2 に麻疹罹患年齢の割合のカラチとの比較、第 3 にウイルスゲノム解析を目指した。

(5) 動員された研究者 (97 ~ 01)

日本側 4 施設 12 名 (高須、三木、国分、日大神経河西竜太、駒瀬、北里研飯島氏、SRL の齊藤由

美子感染免疫部長と生江氏、自治医大公衆衛生学の中村好一教授と尾島俊之、谷原真一、大木いづみの3氏、PNG側2施設6名 (PNG国医学研究所のチャールズ・S・ムゴネ副所長・分子遺伝部門長、疫学者アルパース所長、J・コノ (J. Kono) 氏、GBHのジョイス・M・ムゴネ (Dr. Joice M. Mgone) 小児科医師、P G・アスオ (Dr. P. G. Asuo) 診療担当院長・小児科医師)、TJ・マルクス (Dr. T. J. Markus) 小児科医師、この陣容で多施設・多原理日パプ国際共同研究を実行した。

両ムゴネは夫妻であり、共にタンザニア出身で、母国大学を出て小児科医となった後、英国に渡りチャールズはグラスゴー大学分子遺伝に進みPhDを取得、ジョイスは病院勤務、7年後、双方ゴロカに着任した。アルパース所長はオーストラリア出身で、クールーの初期研究にも携わった。アスオ院長は現地人である。

(6) 研究補助者 (敬称略)¹⁴⁾

日本側は、日大板橋病院神経筋機能検査室技師3名 (招聘看護師に対する脳波トレーニング) と、東大保健院生1名 (地域調査における通訳) であった。PNG側は、GBHからG・メレンゲ看護師 (Goni Merenge) (脳波記録)、民間からG・タギンド元教師 (Graham Tagindo) (通訳、運転) の補助を得た。

当時、脳波記録技術を持つ人がPNGにいなかつたので、われわれは院長の推薦の下にメレンゲ看護師を3週間日本に招聘し、日大板橋病院神経筋生理機能検査室で脳波記録技術を習得してもらい、日本光電(株)工場の見学もしてもらった。現地帰国後、メレンゲ氏は、日本側がGBHに寄付した脳波計 (日本光電製) を用いて自力で脳波記録ができるようになった (図6)。

最初の現地滞在中に高須がたまたま知り合ったG.タギンド元教師は、地域訪問調査時に四輪駆動車の運転と通訳を担当した。

このほかに、派遣されてPNG国保健省中央公衆衛生研究所に駐在していた1人のWHO研究職員が、92~96年の間、PNG全国から集まってきたSSPE容疑例の血清および髄液サンプルの麻疹抗体測定を管理していて、97年離任に当たって測定データをわれわれに残してくれた¹⁴⁾。

(7) 資金調達 (97~08年)^{14, 15)}

日本側は高須が総計27,000千円を集めた。内訳は、文部省2,500千円、厚生省・厚労省11,000千

円、外務省12,000千円、日本大学1,000千円、民間500千円であった。この頃、厚生省・厚労省が海外での活動への支出を認めるようになったので、渡航費、現地滞在費、現地活動のための消耗品費、治療用イノシンプロノベクス購入費、車輌燃料費、謝金は文部省、厚生省・厚労省の補助金で賄った。脳波計、四輪駆動車は外務省補助金で購入した。毎年2千米ドルをPNG医学研究所側に渡し、その経理に任せた。PNG側は資金調達をしていない。

脳波計はSSPE診断に重要、四輪駆動車は山間の地域訪問調査に不可欠であったが、このような物品の購入は文部省、厚生省・厚労省の補助金では不可能であった (備品購入は認められない)。PNG現地入り時点以降、熱帯マラリア特効薬メフロキンの譲渡を受けるために通つていいた熱帯医学協会側からのご助言があって外務省NGO補助金に応募したところ、“ゴロカのSSPEをなくすための有志の会” (応募に当たって発足させた) に対して98年から4年間補助金が出た。これによって上記2品目の購入資金を得ることができた^{14, 15)}。

(8) 利用した施設・設備・備品

日本側は、SRL (ウイルス抗体測定)、北里研 (ウイルスゲノム解析) のほか、日大医学部附属板橋病院神経筋生理機能検査室 (招聘したメレンゲ看護師への脳波記録技術トレーニング) を利用した。当時、脳波計がGBH(のみでなく全PNG)に存在しなかつたので、脳波計2台 (1台目は2チャンネル、2台目は8チャンネル) を日本で購入し、現地に輸送してGBHに寄付し¹⁵⁾、利用した。四輪駆動車1台を現地で購入し、地域訪問調査の際に使用し、運転手兼通訳として働いてくれた民間人に供与した。

PNG側は、PNG医学研究所所管の冷蔵庫、マイナス80度冷凍庫、ドライアイス製造機、のちには保管されている液体窒素、図書室、分子遺伝オフィスの使用を認め、GBHは外来、予備室の使用を認めた。他に、中継地ポートモレスビーの民間ホテルで冷凍室の利用を許された。

当初、PNG医学研究所で作っていたドライアイスは小片状でゴロカから国際便の飛ぶポートモレスビーにサンプルを搬送するのに要する数時間で多くが昇華してしまう。ホテルの冷凍室に保管せもらっている間に町に出てコカコーラ工場でドライアイスを分けてもらう。これでようやくサンプルを無事日本に持ち帰る目途がつく。成田でサンプルを受け取りに来てくれるSRL職員に直ぐ渡せるように、手筈を整えておく必要があった。

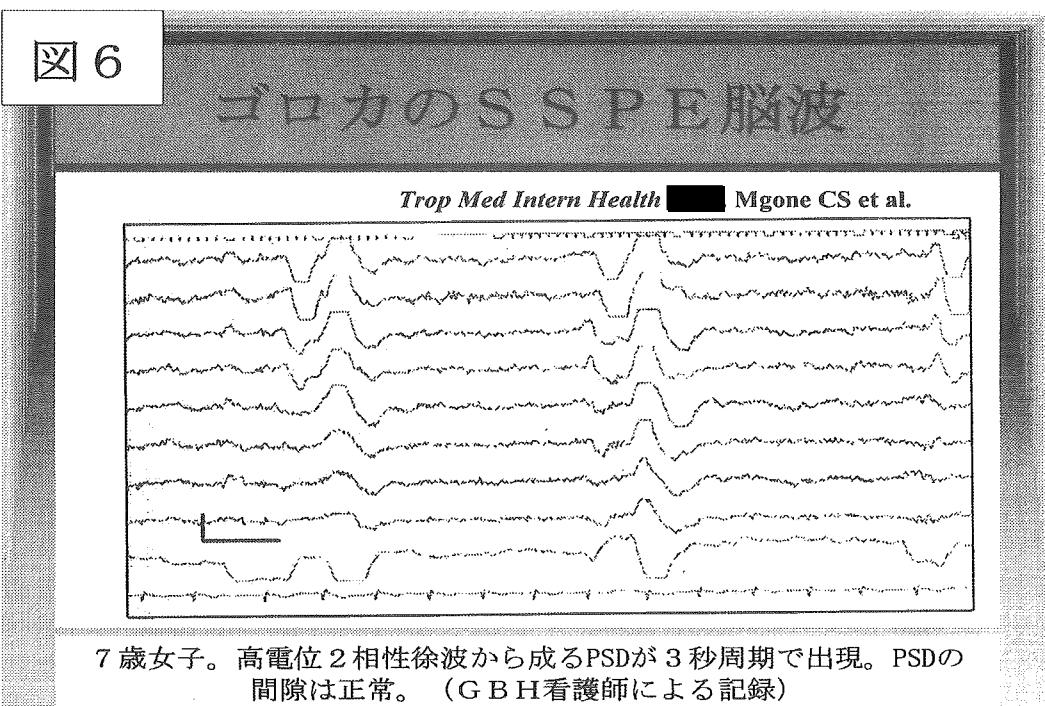
(9) ゴロカのSSPEの臨床診断

日本側は、プロトコール作成、診断基準作成、脳波計供与、脳波記録員養成、脳波判読、サンプル冷凍運搬、麻疹ウイルス抗体測定(SRLで)を担当した。パキスタン側は、SSPE疑い患者集め、プロトコール記入、脳波記録(図6)、髄液・血液採取、血清分離、サンプル冷凍保管、サンプル冷凍発送を

担当した。

(10) ゴロカでのSSPE診断基準¹⁶⁾

ゴロカと日本の実情に適応した診断基準を作成した(図7)。脳波計の導入前に作成したので、PSDの代わりにミオクローヌスまたは突発性無緊張をSSPE確定に必須とした。麻疹ウイルス抗体はEIA値で表わした。

**図7 ゴロカでのSSPE診断基準**

5項目

- ①進行性神経障害、とくに精神的、運動能力劣化、突発性痙攣、転倒、ミオクローヌスまたは無緊張
- ②髄液EIA値>2,000
- ③血清EIA値>200,000
- ④周期性同期性放電、高電位徐波複合、鋭波／棘波、4~10c/s、少なくとも1度
- ⑤麻疹ウイルスゲノムをRT-PCRで増幅陽性

SSPE否定≡髄液EIA値<40、または血清EIA値<400
SSPE否定的≡髄液EIA値40~200、または血清EIA値400~20,000

SSPE確定≡①と②と③を満たす

SSPE確実≡①を満たす、または臨床記録不完全なため①を満たさないで、
髄液EIA値>1,000、または血清EIA値100,000

SSPEか否か結論保留≡上記以外

Epidemiol Infect, ■
T. Takasu et al.

(11) 診断結果、SSPE 確定例と SSPE 確実例の同質性^{16, 17)}

調べた 120 名のうち SSPE 否定または否定的併せて 28 名、SSPE 確定が 62 名、SSPE 確実が 23 名であった。SSPE か否か結論保留は 7 名であった。

血清 EIA 抗体値、髄液 EIA 抗体値の中央値平均値は、SSPE 確定と確実の間に有意差なく、否定的、結論保留に比べて明らかに高かった¹⁶⁾。以上より、SSPE 確定と確実は同質と考え、併せて 85 例を SSPE と診断した。なお RT-PCR は、末梢血リンパ球では 19 例中 SSPE 確定 2 例でのみ陽性、髄液では検査した全例で陰性であった^{16, 17)}。

(12) GBH における SSPE 年次別初診数^{13, 16)}

ルーカスらは、GBH を含む 6 病院（高地州 4、沿海州 2）における 89 年 9 月から 92 年 6 月までの 3 年 9 ヶ月に、SSPE 180 例を診断した¹³⁾。われわれは東部高地州の 1 病院（GBH）で 97 年 2 月から 00 年 4 月までの 3 年 2 ヶ月間に SSPE 85 例を診断した¹⁶⁾。

(13) ゴロカ SSPE の発生頻度¹⁶⁾、発生リスク

97 年 2 月から 99 年 4 月の 27 か月間に GBH 受診した SSPE のうち東部高地州で発症した SSPE は 42 例であって、このうち 32 例は 97 年と 98 年の 24 ヶ月間に発症した¹⁶⁾。分子=年間発生数 (= 32/2 = 16)、分母=1997 年と 1998 年の平均 20 歳未満人口 (= 162,741) として、年間発生率は 16/162,741 = 98 (20 歳未満人口百万当たり) となつた¹⁶⁾。

20 歳未満人口年間発生頻度のこの数字¹⁶⁾は SSPE 発生時点と発生場所の事実認定に基づいて得たので疫学データとして第 1 級の信頼度がある。ルーカスの挙げた数字¹³⁾は、病院ベースの有病者数に基づくものであり、有病率に近く、推定発生頻度であるに留まっていた。

PNG における SSPE 発生のリスクを知るために、ケースコントロールスタディを企てた。日本側は、自治医大中村、尾島、谷原、大木が必要対照例数推算を担当し、日大は高須、三木がケースコントロールスタディ用プロトコールを作成し地域対照調査（小児居住地区訪問、プロトコール記入）を実施した。東大保健院生 1 名（夏原和美、現福岡県立大学看護学部地域・国際看護学講座准教授）が地域対照調査に加わり、通訳、問診補助を行なった。PNG 側は、GBH ジョイス医師、マルクス医師が SSPE 患者と

病院対照小児の問診、小児健康手帳の閲覧、プロトコール記入を担当した。民間人タギンド氏が地域対照調査での小児居住地区訪問で通訳、運転を担当した。現在データを解析中である。

(14) SSPE 記述症候学¹⁸⁾

日本側がプロトコールを作成、脳波を判読し、PNG 側が問診、診察、プロトコール記入、データ集計、論文作成を行なった。SSPE 83 例の麻疹罹患月齢は平均 9 月、ワクチン受種月齢は平均 19 月と、ワクチン受種のタイミングが遅れていた¹⁸⁾。1 歳未満麻疹罹患者の割合は 63% であった。SSPE 発病年齢は平均 7, 9 歳、男女比 = 1, 2 : 1 であった¹⁸⁾。

(15) ウイルス分離・ゲノム解析¹⁸⁾

日本側が、サンプル冷凍運搬、日本でのウイルス分離、ウイルスゲノム解析を担当し、ウイルスゲノム登録、論文作成を行なった。日大院生三木が北里研で駒瀬先生の指導の下にこれらの仕事を完遂し学位論文とした。日大神経河西竜太、北里研飯島先生がウイルスゲノム解析を補助した。PNG 側は、急性麻疹患児からの咽頭拭い液採取、急性麻疹、SSPE 患児からの末梢血リンパ球採取、サンプル冷凍保管、サンプル冷凍発送を担当した。

麻疹ウイルスゲノムの N 遺伝子多変域を、2 例の SSPE、11 例の急性麻疹で解析し、Gene Bank に登録した (Nv : ABO075202-14)。H 遺伝子全域を 2 例の急性麻疹で解析し Gene Bank に登録した (H : ABO075200-1)。これらゲノム配列はすべて D3 遺伝子型に属していた¹⁸⁾。ワクチン株ゲノム配列は検出されなかつた¹⁸⁾。

(16) SSPE 患者治療

日本から搬送したイノシンプラノベクスを SSPE 患者に投与した。髄腔内薬物投与による治療の可能性を福島医大小児科細谷光亮先生（現在教授）の視察を仰いで検討した。

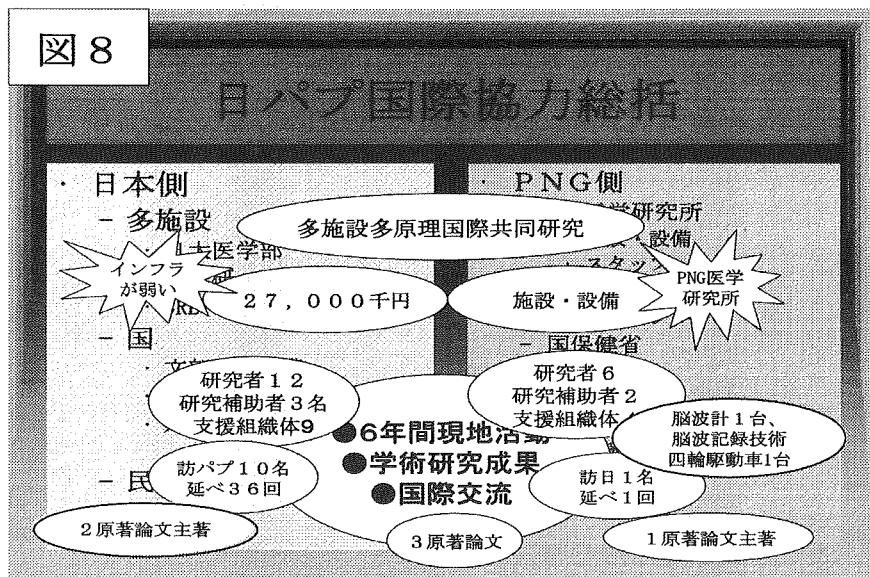
(17) ゴロカの SSPE の特徴^{16, 18)}

① SSPE の著しい多発^{13, 16)}、② SSPE 患者の低年齢（1 歳未満）での麻疹罹患の割合が大きいこと¹⁸⁾であった。

(18) 日パプ国際協力総括（図 8）

6 年間の現地活動で、所期の 3 目標を達成し、3 原著論文を作成した。2 編は日本側が、1 編は PNG 側が主著者となった。この間、国際交流は日

図8



本側10名が延べ36回、PNG側1名が1回、相手国を訪問した。東大大学院吉川泰弘教授、福島医大細谷先生の現地視察を得た。メレンゲ看護師が来日し、日大病院機能検査室職員に混じって研修生活をした。(図8)

オーストラリア人所長に率いられたPNG医学研究所は共同研究

遂行上、大きな助けになった。カウンターパートとなったムゴネ夫妻は共に有能かつ意欲的で、仕事内容に信頼性があり、共に小児科医であったことがこの共同研究に幸いした。中心的施設外ではインフラが未整備で弱く、州の中心施設であって唯一の病院であるGBHにも脳外科医はおらず、施設・設備・備品も不十分で、細谷先生に視察をお願いした髄腔内治療薬注入によるSSPE治療計画は、実現できなかつた。(図9、左から三木、高須、アルバース、CS・ムゴネ)

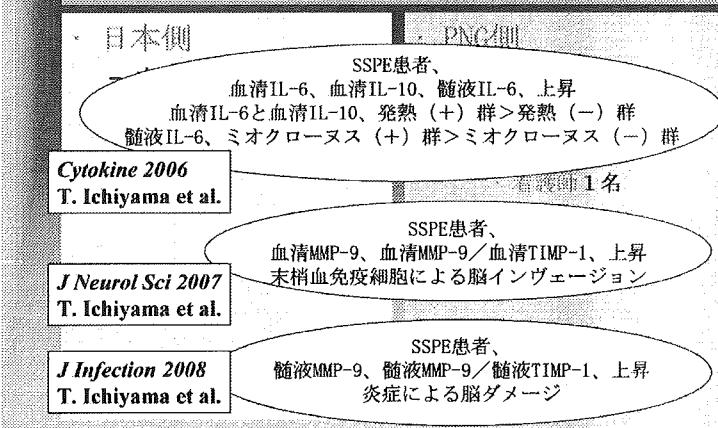
図9



1999年2月26日、PNG医学研究所にて

図10

市山高志先生による日パプ国際共同研究 2002~8



(19) 市山高志先生による日パプ国際共同研究

(02~08) (図10)

山口大学医学部小児科市山高志先生が、PNG医学研究所P・シバ免疫部門長・所長をカウンターパートとして、新体制でスタートした。実施に当たってはメレンゲ看護師の補助も得た。

現地SSPE患者の血清と髄液のサイトカインを測定し、3論文が作成された(図10)。詳細はここでは割愛する。

急性麻疹時の現地小児免疫状態が、もう一つの関心事であったが、現地の麻疹流行が02年以降みられず、この面の研究は実施できないでいる。

3. 2つの国際協力総括

(1) 2つの共同研究の実情

計画は、どちらも、日本側が立てた。現地活動の場は、どちらでも相手国側であった。現地活動は、日本側は駐在、相手国側は常駐の形で対応した。どちらでも、研究者は、日本側に多く、相手国側には少なかったが、ゴロカには有能な研究者がいた。共同研究に当たられる時間は、日本側には多く、パキスタン側には少なく、PNG側にはかなり多くあった。資金調達は、専ら日本側が行った。施設・設備・備品は、少数の例外（日本側がパキスタン側に供与したオートバイ、PNG側に供与した脳波計、四輪駆動車）を除き、相手国側現地のもを利用した。地域活動では、少数の例外（カラチにおける地域小児の母親の麻疹に関する知識の調査、PNGにおける地域小児訪問調査での日本人研究者による通訳補助）を除き、現地人に依存した。サンプル検査は、専ら日本側が担当した。このように双方が相補って、それぞれに実行可能なことを組み合わせて国際協力を遂行した。ここで言う国際協力は一つの目標に向って、関係国のそれぞれができるとし合うことであって、一方が他方に恩恵を与えることを目指すものではなかった。先進国がそれ自身の国策に沿って開発途上国に対して恩恵を与えるという意味での国際協力ではなかった。

(2) 感想、反省点

カラチでは、トップの人たちは先進国で研鑽を積み能力的にも優れているが、その下の人たちには教育が行き届かず、物質的にも恵まれず、格段に実効能力が低下し、トップの人たちも自國に戻ると磨いてきた能力をフルに発揮できない様子であった。国立、州立の施設は大学病院を含め基本的に施療で、多忙であった。一部の富裕者は私立の病院、大学病院、私立の診療所に向う。インフラが弱かったと言える。PNGでも当時、各方面のトップは欧米人であったが、トップの直ぐ下まで現地人が上昇してきていた。ゴロカには国立のPNG医学研究所があつて、研究能力の高い少数の外国人が研究所の運営をリードしていた。ただ、業務内容や予算措置は全PNGの保健、医療上の重要問題への対応を最優先とし、国内の実地医療上の需要に応える余力も、外国人との共同研究に割くことのできる研究費もなく、サンプルの冷凍保管、冷凍発送の代行、現地情報の提供が精一杯であった。GBHは州唯一の病院

であつて医師は現地人にオーストラリア人が混じり、看護師はすべて現地人で基本的診療はしっかり行なっていたようだが、検査機器、手術室設備は乏しく、MRIもCTも脳波計もなかった。一歩中心施設を離れると、インフラの未整備、弱さは明らかであった。

私の忖度によれば、パキスタン側には二つの不満が残った。提供した協力に対して充分な見返り金が与えられていないという不満と、パキスタン側が主著者となった論文が一つもできていないという不満である。金銭的な問題については、パキスタン側の不満に気付いてからできるだけの手当てをしたが、それでも不充分との不満が残ったように思う。主著者の問題は解決できなかつた。アクター教授は当初、自分の研究を日本側が全面的に援助してくれていると考えたが、後には当方への遠慮もあって執筆しなかつた。私は、患者に直接接觸しているのは現地の医師たちであることを考慮して、臨床論文は現地側に任せるのが妥当と考えていたが。

パキスタンにおける二つの反省を生かすべく、PNGとの国際協力では初めからPNG側の裁量に任せられる一定の研究費の定期的な提供を遵守した。サンプル集めだけに終わりたくないというPNG側カウンターパートの要望に応えて、作成した3論文のうち臨床論文はPNG側を主著者にした。

B. カラチとゴロカのSSPE

(1) カラチのSSPE

①推定発生頻度（74～85）は $8 - 13/10^6$ （全年齢人口）/年であった⁸⁾。②1歳未満麻疹の割合（83～88）は8.3%であった⁷⁾。

(2) ゴロカのSSPE

①発生頻度（97～98）は $98/10^6$ （20歳未満人口）/年、 $50/10^6$ （全年齢人口）/年であった¹⁶⁾。②1歳未満麻疹の割合（97～98）は62.5%、文書記載情報に依拠すると88.9%であった¹⁸⁾。③麻疹ウイルスゲノム配列からみて、高地州のSSPEは野外麻疹ウイルス株によるものであつて、ワクチン株によるものでないと考えられた¹⁷⁾。

既報のSSPE発生頻度はおおむね $0.1 - 6/10^6$ （全年齢人口）/年¹⁶⁾、日本のSSPEの発生頻度（76～83）は $0.16/10^6$ （全年齢人口）である³⁾。日本のSSPE患者における2歳未満麻疹の割合（66～85）は71%である³⁾。

(付記、故近藤喜代太郎教授に本文を捧げる。)

文 献

- 1) Akhtar Ahmed: Sub-acute sclerosing panencephalitis. A report of seven cases. *J Pak Med Ass November-Issue*: 249-251, 1980.
- 2) 高須俊明：カラチの脳炎と蚊の調査 Akhtar Ahmed 教授と共に. *神経内科* 25: 71-74, 1986.
- 3) 高須俊明：カラチにおけるSSPEの特徴（山内一也、立石潤監修). スローウイルス感染とプリオン、近代出版、東京、1995、pp58-74.
- 4) 高須俊明：カラチの神經難病（亜急性硬化性前脳炎). *Neuroinfection* 2: 1-8, 1997.
- 5) Isomura S, Ahmed A, Dure-Samin Akram, et al.: Epidemiological studies on measles in Karachi. *Acta Paediat Jpn* 34: 290-294, 1992.
- 6) Isomura S: Community-based epidemiological studies on measles in Karachi, Pakistan. *Microbiol Immunol* 30: 165-169, 1994.
- 7) Takasu T, Kondo K, Akhtar Ahmed: Elevated ratio of late measles among subacute sclerosing panencephalitis in Karachi, Pakistan. *Neuroepidemiology* 11: 282-287, 1992.
- 8) Kondo K, Takasu T, Akhtar Ahmed: Neurological diseases in Karachi, Pakistan-Elevated occurrence of subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroepidemiology* 7: 66-90, 1988.
- 9) 近藤喜代太郎：(SSPEの)疫学（山内一也、立石潤監修). スローウイルス感染とプリオン、近代出版、東京、1995、pp31-45.
- 10) Nishimura T, Kamoase K, Terao K, et al.: Sequence analysis of the H, F and N genes of the wild measles virus strains isolated in Karachi, Pakistan. *Nihon Univ J Med* 39: 323-326, 1997.
- 11) Terao K, Mohammed Shahid, Ochikubo F, et al.: The immune function and measles virus infection in three different socioeconomic child populations in Karachi, Pakistan. *Jpn J Med Sci Biol* 47: 87-99, 1994.
- 12) 高須俊明：パキスタンの亜急性硬化性全脳炎と日本脳炎様脳炎、*学術月報* 47: 940-949, 1994.
- 13) Lucas KM, Sanders RC, Rongap A, et al.: Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Papua New Guinea: a high incidence in young children. *Epidemiol Infect* 108: 547-553, 1992.
- 14) 高須俊明、国分裕司、西村敏樹、ほか：パプアニューギニアの亜急性硬化性全脳炎、麻疹、および麻疹予防接種－学術調査、共同研究、およびNGO活動（その1）、*熱帯* 31: 251 - 258, 1998.
- 15) 高須俊明、国分裕司、西村敏樹、ほか：パプアニューギニアの亜急性硬化性全脳炎、麻疹、および麻疹予防接種－学術調査、共同研究、およびNGO活動（その2）、*熱帯* 32: 149 - 161, 1999.
- 16) Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, et al: A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. *Epidemiol Infect* 131: 887-898, 2003.
- 17) Miki K, Komase K, Mgone CS, et al: Molecular analysis of measles virus genome derived from SSPE and acute measles patients in Papua New Guinea. *J Med Virol* 68: 105-112, 2002.
- 18) Mgone CS, Mgone JM, Takasu T, et al: Clinical presentation of subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Trop Med Intern Health* 8: 219-227, 2003.
- 19) Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, et al.: Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Cytokine* 33: 17-20, 2006.
- 20) Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, et al.: Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci* 252: 45-48, 2007.
- 21) Ichiyama T, Matsushige T, Siba P, et al.: Cerebrospinal fluid levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect* 56: 376-380, 2008.

教育講演

輸入感染症としての中枢神経感染症

大西 健児

[要旨] 中枢神経に感染する輸入感染症として、脳マラリア、アフリカ睡眠病、脳有鉤虫症、髄膜炎菌性髄膜炎、ウエストナイル髄膜（脳）炎、狂犬病が重要な疾患で、日本人臨床医にもこれらの疾患の知識が求められている。適切な治療法が存在し、それがなされなければ死亡する疾患は絶対に見逃してはならず、その代表が脳マラリアである。受診した患者が中枢神経に感染する輸入感染症かも知れないと思うことが重要で、頭痛、意識障害、痙攣などの中枢神経症状あるいは発熱で受診した患者や家族に、海外旅行歴を尋ねるようにする習慣をつけるとよい。輸入感染症の診療経験がなければ、最初からそのような患者を診療経験がある医療機関へ紹介することも一法である。

Key Words : 脳マラリア (cerebral malaria)、アフリカ睡眠病 (african sleeping sickness)、脳有鉤虫症 (cerebral cysticercosis)、狂犬病 (rabies)、感染症 (infectious disease)

序 文

日本人臨床医の輸入感染症に対する関心度は低いが、海外旅行者数の増加に伴い日常の診療現場でその重要性は高まっている。なかでも中枢神経に感染する輸入感染には、迅速な診断と治療が行われなければ不幸な転帰をとる疾患もあり、日本人臨床医にもそれらを含めた輸入感染症の知識が求められている。今回は、中枢神経に感染する輸入感染症で日常の臨床現場で留意しなければならない疾患のうち、代表的なものの概要、診断、治療、対処方法などについて述べる。

主要疾患

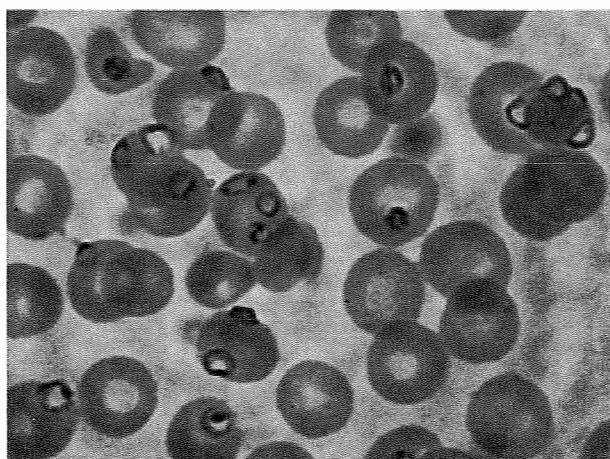
寄生虫、細菌、ウイルスが主要な原因病原体である。

1. 寄生虫感染症

寄生虫は単細胞動物の原虫と多細胞動物の蠕虫に分けられ、原虫性疾患では脳マラリア、アフリカ睡眠病、蠕虫性疾患では脳有鉤虫症に注意が必要である。

- 1) 脳マラリア：マラリアには熱帯熱マラリア（図1）、三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリアの4種類があり、いずれもハマダラカによって媒介される。脳マラリアは熱帯熱マラリア原虫の感染で生じ、発熱と様々な程度の意識障害がみられる。発症機序は解明されていないが sequestration（適切な日本語がない。成熟

図1. 热帯熱マラリアの末梢血塗抹標本：多数の熱帯熱マラリア原虫が観察される

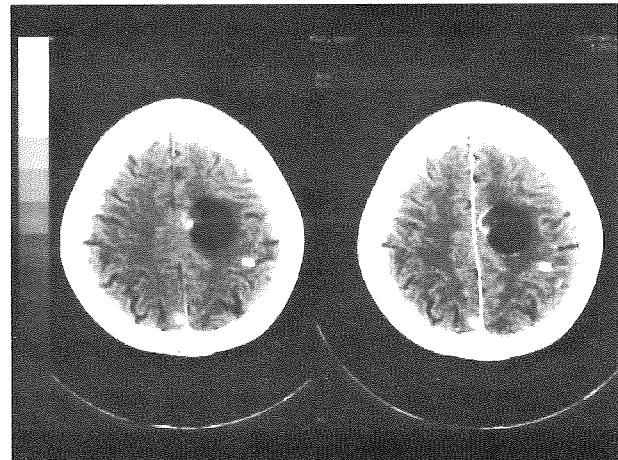


したマラリア原虫の感染を受けている赤血球が脳の微小血管の内膜に接着し、その結果循環血液中に成熟した段階のマラリア原虫を保有する赤血球がみられなくなった状態を sequestration という) が発症起点であろうと推測されている。血液の薄層塗抹標本を顕微鏡で観察してマラリア原虫を検出し、症状と諸検査結果を総合して脳マラリアを診断する。マラリアの迅速診断キットも利用でき有用であるが、保険未収載である。脳マラリアは緊急疾患で直ちに治療しなければならない感染症であり、キニーネあるいはアーテスネットの静脈内投与を行う。キニーネは熱帯病治療薬研究班から入手できる。

- 2) アフリカ睡眠病：トリパノソーマの感染症で、病原体を保有しているツエツエバエによって媒介される。*Trypanosoma brucei gambiense*によるガンビアトリパノソーマ症と *T. brucei rhodesiense*によるローデシアトリパノソーマ症があり、ガンビアトリパノソーマ症はアフリカの南北緯 15 度の間の中北部から西部(ビクトリア湖から西)、ローデシアトリパノソーマ症はアフリカの南北緯 15 度の間の中北部から東部(ビクトリア湖から東)に分布する。当初には発熱、頭痛、悪心、嘔吐、リンパ節腫脹、関節痛などがみられ、時間の経過とともに意識障害から嗜眠状態となり死亡する。前期には血液の塗抹標本、後期には髄液の塗抹標本をそれぞれ顕微鏡で観察し、トリパノソーマを検出して診断する。ガンビアトリパノソーマ症の早期にはペンタミジンの静注、後期にはメラルソプロールあるいはエフロールニチンの静注で、ローデシアトリパノソーマ症の早期にはスラミンの静注、後期にはメラルソプロールの静注で治療する。これらの薬剤は熱帯病治療薬研究班から入手できる。今後、日本人旅行者に本症の発生が懸念される。
- 3) 脳有鉤虫症：有鉤条虫の幼虫である有鉤虫の脳感染症である。有鉤条虫の虫卵が飲食物とともに経口摂取されて、あるいは成虫が感染している人の腸管腔内で成虫から虫卵が出、それらの虫卵から幼虫が出て腸管壁内へ侵入し血流によって脳へ到達する。痙攣や麻痺で発症する症例が多い。脳の CT や MRI で囊胞性病変が認められ、感染後時間が経過した症例では画像検査で石灰化した病巣が認められる(図 2：陳旧性病変とそれより新しいと思われる_胞性病変

がみられる)。血清抗体価は上昇しない例が多い。抗寄生虫薬としてアルベンダゾールやプラジカンテルの有効性が知られているが、抗寄生虫薬の投与は必要ないとする考え方もある。

図 2. 脳有鉤虫症の頭部 CT 写真(左 単純 CT、右 造影 CT)：石灰化した病変と囊胞性病変がみられる



2. 細菌感染症

- 1) 隹膜炎菌性隕膜炎：わが国で感染した患者も存在するが、アフリカの隕膜炎ベルトからの帰国者には特に注意が必要である。患者は発熱と頭痛を主訴に受診する。隕液の性状で化膿性隕膜炎と判断し、隕液や血液から隕膜炎菌を分離して診断する。ペニシリン G の静脈内大量投与で治療する。

3. ウィルス感染症

- 1) ウエストナイル隕膜(脳)炎：アメリカ合衆国、カナダ、メキシコ、カリブ海地域、チュニジア及びイスラエルなどから帰国した隕膜(脳)炎患者では本症の可能性がある。病原体を保有する蚊の刺咬で感染する。検査については、各地の衛生研究所や感染症研究所に問い合わせるとよい。特異的な治療薬はない。脳炎症状があればウイルス検査結果が判明するまで、単純ヘルペス脳炎であった場合も想定してアシクロビルを投与することも止むを得ない。
- 2) 狂犬病：最近は日本国内で感染した患者は報告されておらず、もはや日本には常在しないと考えられている。しかし、世界的にみれば極めて重要な感染症で、毎年 35,000 ~ 50,000 人が本症で死亡すると推測されている。病原体を保有している哺乳動物に咬まれ、あるいは引っ

かれて感染し、潜伏期は1～3ヶ月と言われているが、それより長い場合もある。当初は咬傷部位の知覚異常や疼痛を訴える。その後に不安感、頭痛、発熱がみられ、次いで恐水症状、唾液や汗などの分泌機能亢進、さらに高熱、錯乱、麻痺、痙攣などが出現し、ついには昏睡となり死亡する。曝露前の予防接種が重要であるが、接種せずに海外へ出発する旅行者が多く、2006年にはフィリピンで犬に咬まれた2名の日本人が狂犬病で死亡している。有効な治療薬はなく、曝露後予防接種を行う必要がある。曝露前の予防接種を受けていない人では、曝露後の予防接種として第1回目を0日とし、以後3、7、14、30、90日後にそれぞれ1mlづつ、狂犬病ワクチンを計6回皮下注射する。曝露前予防接種を受けていれば0、3日の2回投与する。(ただし、曝露前予防接種を受けた後6ヶ月以上経過して咬傷を受けた場合は、曝露前接種を受けていない場合と同様に計6回の投与を行う)。

対 策

適切な治療法があり、それがなされなければ死亡する疾患は絶対に見逃してはならない。その代表が脳マラリアである。重要なことは、中枢神経に感染する輸入感染症が存在することを知っており、受診した患者がそれに該当するかもしれないと思うことである(表1)。意識障害や痙攣などの中枢神経症状で、あるいは発熱で受診した患者や家族には、海外旅行歴を尋ねるようにする習慣をつけるとよい。さらに、熱帯や亜熱帯地域から帰国した発熱がある意識障害患者では、血液塗抹検査は必須である(表2)。残念ながら、現在の医学生や研修医に対する輸入感染症教育は極めて不十分であり、臨床医は自己努力で輸入感染症の知識を習得しなければならない状況にある。最近は輸入感染症に対する講演会や講習会が開催されるようになり、知識習得の観点から、時間があればそれらに参加されると有益な情報が得られると思われる。

表1. 見逃さないためには

今、診療中の患者の疾患が海外で感染した中枢神経系の感染症かも知れないと思うこと（思いつくか否かが重要）
海外旅行歴を必ず尋ねる（本人、家族）

輸入感染症の検査を行っている施設や患者を受け入れている施設を、あらかじめ知っておくとよい。しかし、輸入感染症の診療経験がなければ、最初から輸入感染症と思われる患者を診療経験のある医療機関へ紹介することも一法である(表3)。なお、地域の中心的な医療機関は、抗マラリア薬を常備しておくかその薬剤の入手経路を確立しておき、さらに狂犬病ワクチンを常備しておくことが望ましい。

表2. 热帯・亜熱帯地域から帰国した発熱がある意識障害患者

⇒ 血液塗抹検査は必須 (髄液検査、血液培養検査、画像検査は当然として)

表3. 輸入感染症対策

輸入感染症に関する検査を行っている検査機関、患者を受け入れている医療機関をあらかじめ知っておく 保健所を利用する 『最初から、輸入感染症の経験がある医療機関へ紹介する』のもよい方法である

シンポジウム 1

クォンティフェロン検査の基礎と臨床

竹村 弘

[要旨] 新規の結核菌感染検査法であるクォンティフェロン®TB-2G の原理は、特異性が高い結核菌由来抗原の刺激によって、末梢血中の結核菌感作リンパ球が産生するインターフェロン γ を検出することで、その感度は 70-89%、特異度は 90-98% である。肺結核の接触者健診などに QFT を用いれば結核菌感染の有無を推定できるし、結核症の診断における補助的な検査としても用いられる。一方、中枢神経結核をはじめとする肺外結核の診断への応用については、十分に検討されていない。本稿では、QFT についてその原理や臨床応用例を中心に概説し、中枢神経結核の診断への応用の可能性について述べる。

Key words : クォンティフェロン®TB-2G、インターフェロン γ 、結核症、非結核性抗酸菌症、中枢神経結核、QuantiFERON® TB-2G、Interferon- γ 、tuberculosis、non-tuberculous mycobacteriosis、Central nervous system tuberculosis

はじめに

最近開発された結核菌感染の検査法であるクォンティフェロン®TB-2G (QFT) の有用性が、国内外で注目されている (2G は第二世代の意味である)。QFT の原理は、特異性が高い結核菌由来抗原 (ESAT-6、CFP-10) の刺激によって、末梢血中の結核菌感作リンパ球が産生するインターフェロン γ (IFN- γ) を検出することで、その結果は BCG 接種の影響を受けない。このため、わが国のように BCG 接種率が高い集団においても、結核菌感染の有無を評価することが可能である。2006 年 1 月に保険適用が認められて以来、多くの施設で用いられ、様々な臨床応用の報告もなされている。2007 年 4 月の法改正で結核は二類感染症に分類されたが、この届出基準や、行政によって新しく提案された「改正感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き」においても、QFT は非常に重要視されている。本稿では、QFT についてその原理や特徴について臨床応用例を交えて概説し、中枢神経結核の診断への応用の可能性についても文献的に考察し、著者なりの見解を述べる。

1. QFT の原理と特徴 (図 1)

図 1.QFT の特徴

- ・ 5 mL の末梢血液で結核菌感染の診断が可能である。
- ・ 過去に結核菌感染があると、結核菌感作 T リンパ球が結核菌特異抗原の刺激で INF - γ を產生。→ ELISA 法で検出
- ・ 結核菌感染 2 ヶ月程度で陽性になる。
- ・ BCG に影響を受けない (ツベルクリン反応が強陽性でも QFT 隆性の場合がある。)
- ・ 特異度 90 - 98%、感度 70 - 89%
- ・ 接触者検診、医療従事者の定期検診に応用できる。
- ・ 結核症の補助診断に応用できる可能性がある。

前述のように QFT の原理は、特異性が高い結核菌由来抗原の刺激によって、末梢血中の結核菌感作リンパ球が産生するインターフェロン γ を検出することで 1)、5 ml の末梢血液で検査が可能である。被験者の末梢血液中に結核菌由来抗原 (ESAT-6、CFP-10) を加えるとマクロファージなどの抗原提

示細胞が速やかに抗原を提示し、もし血液中に結核菌に感染を受けたTリンパ球が存在すれば、ESAT-6、CFP-10の刺激によってこのTリンパ球がIFN- γ を産生する²⁾。過去に結核菌感染を受けていない人ではIFN- γ の産生はほとんどみられず、潜伏感染、陳旧性結核などを含めて過去に感染歴がある人においては相当量のIFN- γ が産生される。この原理に基づき採取した末梢血液にESAT-6、CFP-10を添加して、37°Cで一夜培養し翌日IFN- γ の産生を酵素抗体(ELISA)法で検出する。この時に抗原を添加せず生理的食塩水のみ加える陰性コントロールと、mitogenと呼ばれる非特異的なリンパ球刺激物質であるPHA(phytohemagglutinin)を添加す

る陽性コントロールも同時に検査する。陰性コントロールでIFN- γ が検出される場合は非特異反応と判断し、逆に陽性コントロールで十分なIFN- γ が検出されない場合は、リンパ球が量的あるいは機能的に十分ではないことになり「判定不可」という結果になる。QFTの陽性のカットオフ値は ≥ 0.35 IU/mLで、陰性のカットオフ値は < 0.10 IU/mLである。その間の値(0.10–0.34 IU/mL)の場合は「判定保留」となるが、これはいわゆる擬陽性という結果で前述の「判定不可」と意味を取り違えないようにしなくてはならない(図2)。

QFTは結核菌感染が成立後2か月程度で陽性になるが、BCGワクチンに用いられるウシ型結核菌

図2. 結核患者と健常者のQFTの値の分布(文献3より引用改変)

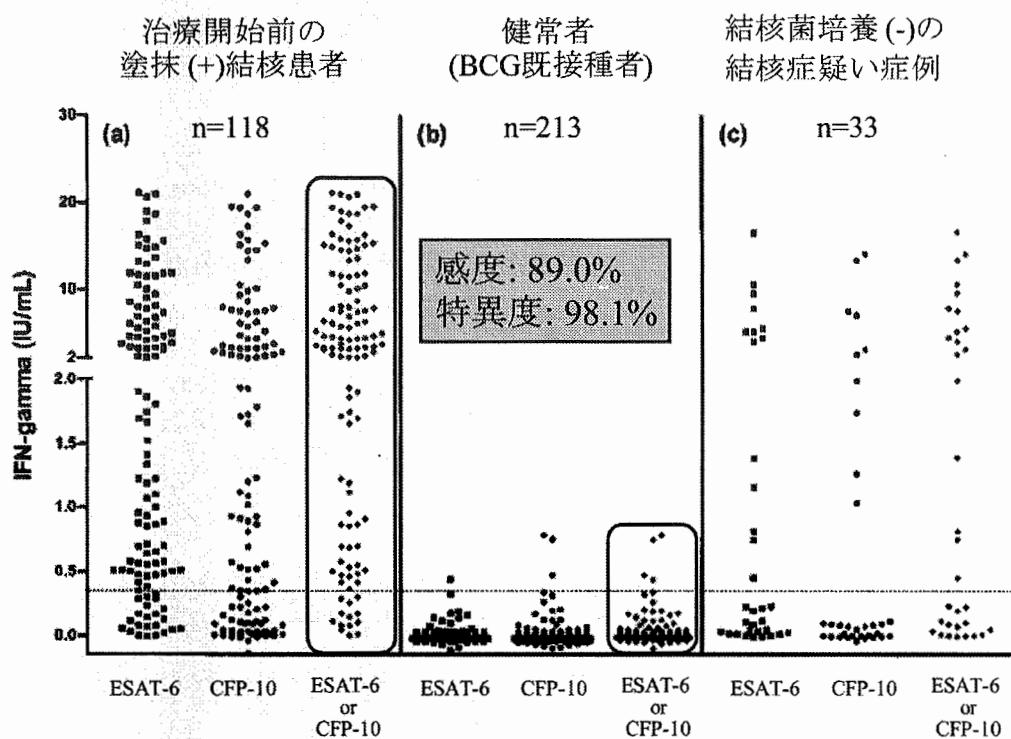


図3. QFTの判定と解釈

測定値-陰性コントロール値	判定	解釈
≥ 0.35 IU/mL	陽性	結核感染を疑う
0.35 > ~ 0.1 IU/mL	判定保留 (疑陽性)	感染のリスクの度合いを考慮し、総合的に判断する
< 0.1 IU/mL	陰性	結核感染していない
判定不可：陽性コントロール(PHAで刺激した値)が ≤ 0.5 IU/mL (リンパ球が少ない、IFN- γ の産生性低下、免疫不全者)		

のBCG 亜株とは交差反応しないことが知られている²⁾。したがって、わが国のようにBCG接種率が高い集団においても、結核菌感染の有無を正当に評価することができ、結核患者との接触者健診などによく用いられている^{3), 4)}。QFT検査の活動性肺結核に対する感度や特異度に関しては様々な報告がある⁵⁾。治療開始前の塗抹陽性の肺結核患者118人、BCC既接種の健常人213人を対象に行ったMoriらの報告では、陽性のカットオフ値を ≥ 0.35 IU/mLに設定し、ESAT-6、CFP-10で刺激した場合のどちらか一方が陽性であれば陽性と判定すれば、検査の感度は89.0%、特異度は98.1%になった⁶⁾(図3)。この研究の結果を根拠として、陽性のカットオフ値が ≥ 0.35 IU/mLと定められたが、感度や特異度は実際にはもう少し低いとする報告も多く見られる(感度:70-89%、特異度:90-98%)⁵⁾。

2. QFTの臨床応用

結核菌はインフルエンザウイルスなどとは異なり、感染が成立しても生涯の間に活動性の結核症を発症する人は1~2割程度である。つまり感染しているが未発症の人が、結核患者の5~10倍の人数で存在する。このため年齢が上がるにしたがって、その年齢層における未発症者を含む結核菌既感染者の割合が高くなる。わが国では70代の60%が結核に既感染であるとする報告もある⁷⁾。また医療従事者では就業年、結核病棟勤務歴、外来勤務歴など

と相関してQFTの値が高くなる⁸⁾。このような未発症の感染者を「潜在性結核感染」というが、接触者健診などでQFTを用いればこの診断が可能で、効率的な発症予防対策を行うことができる。すなわちQFT陽性であるが、活動性結核を呈していない人を潜在性結核感染と診断し、INH単剤などで治療(発症予防)を行うという考え方である²⁾。高齢者の場合は古い感染や既往である可能性を否定できないが、わが国では50歳以下の人の90-95%は結核に未感染であると推定されるので、若年者の場合は潜在性結核感染の診断におけるQFTの意義は大きい。同様のことをツベルクリン反応で行うとすれば、BCG接種の影響を受けるために二段階法という方法で行わなければならず、手技が煩雑で感度、特異度にも不安が残る。

また胸部X線やCTの所見で肺結核が疑わしいが、くり返し喀痰検査を試みても適切な検体が採取できず診断に至らない症例などでは、補助的な検査としてQFTが用いられる。特に非結核性抗酸菌症の中でも*Mycobacterium avium-intracellulare* complex(MAC)症と結核症の鑑別においてQFTは有用である。以下に実際に結核症の補助診断法として臨床応用した例を示す。

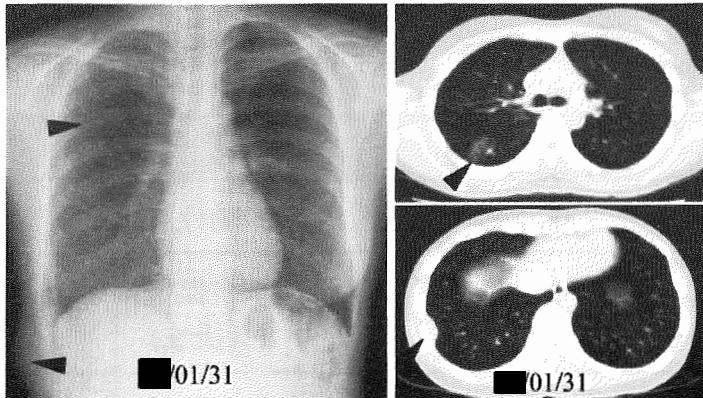
【症例1】(図4) 28歳の女性。主訴は右側胸部の皮下腫瘍(膿瘍)。胸部X線、CT上右側胸部に皮下膿瘍、肺野に浸潤影があり、繰り返し喀痰の抗酸

図4.【症例1】QFTが診断に有用であった肺結核、胸囲結核の1例

【症例1】28歳・女性。主訴は右側胸部の皮下腫瘍。胸部X線、CT上右側胸部に皮下膿瘍、肺野に浸潤影があり、繰り返し喀痰の抗酸菌検査を行うも陰性であった。

- WBC 10,000/ μ L (■1/31)
(Seg 87%, Ly 11%, Mo 2%)
- ESR 27mm/lh (1/31)
- CRP 0.18 mg/dL (1/31)
- 1/31 喀痰: 塗抹(-), 培養(-)
- 2/1 喀痰: 塗抹(-), 培養(-)
- 2/2 喀痰: 塗抹(-), 培養(-)
PCR (-)

若年者、画像上は疑
わしいが排菌(-)



QFT陽性 (■01/31)
(E 6.3, C 1.3, M 13.27)

肺結核、胸囲結核(皮下膿瘍)の
診断にて治療。その後経過良好。

菌検査を行ったが、塗抹検査3回、PCR検査のすべてが陰性であった（培養もすべて陰性）。初診時のQFT検査が陽性（E 6.3、C 1.3、M 13.27）で、画像所見や皮下膿瘍があることなどから肺結核、胸囲結核（結核性膿瘍）の診断となり、INH、RFP、EB、PZAの4剤で治療し肺病変、皮下膿瘍ともに軽快した。

【症例2】24歳の女性。主訴は右側胸部痛、胸部X線、CT上右胸水があるが、肺野病変を示す陰影は無かった。繰り返しPCRを含む検査を行ったが胸水、喀痰から抗酸菌は検出されなかつた。胸水検査：比重1037、pH 7.5、総蛋白5.3 g/dL、LDH 565 U/L、ADA 96 U/L、細胞数（単核球4459/ μ L、分葉核球1813/ μ L）。QFT検査を行ったところ陽性（E 0.65、C 0.58、M 8.16）で、結核性胸膜炎の診断となつた。INH、RFP、EB、PZAの4剤で治療し軽快した。

【症例3】38歳の男性。健診で左上肺野に空洞形成、浸潤影を指摘され来院。抗酸菌検査を行い、塗抹検鏡陽性であったがPCR（結核菌群、MAC）は陰性。MAC症以外の抗酸菌症が疑われた。QFT検査陽性（E 0.06、C 2.15、M 8.05）で、*Mycobacterium kansasii*症などを疑い治療を開始し経過は良好。その後*M. kansasii*の培養陽性が判明した。

【症例4】（図5）49歳の女性。2-3年前より関節リウマチでプレドニゾロン、メトソレキセートなどで治療中であった。左舌区に気管支拡張像、空洞形成を認めMAC症を疑い、繰り返し喀痰、胃液の抗酸菌検査（塗抹、PCR）を行つたが検出できなかつた。QFT検査は陰性（E 0、C 0.01、M 12.11）でMAC症が示唆されたが、確定診断のため気管支鏡検査を施行。BAL液の塗抹検査、PCR、培養で*M. avium*が検出された。

上記の症例の概略を図6にまとめた。QFT陽性で結核菌が検出できない症例を活動性の結核症と診断する際には、患者の年齢に注意をしなくてはならない。Moriらの報告では、無作為に選ばれた人のQFT陽性率は40代（291人）で3.1%、50代（607人）で5.9%、60代（661人）で9.8%であった⁹⁾。一般に加齢にしたがつて結核の既感染率が上がることから、高齢者ではQFT陽性率も高くなるとされている。症例1、症例2は20代の若年者の症例で、この年齢層ではQFTの陽性率は非常に低いと考えられるので、結核症と診断した。症例3、4は診断にQFTの結果が参考になった非結核性抗酸菌症の症例である。わが国の非結核性抗酸菌症の中で最も頻度が高いのは、MAC症（*M. avium*または*M. intracellulare*のみが検出される例を含む）であるが、QFTはMAC症では陰性を示す。これはQFTで抗原として用いる特異的蛋白であるESAT-6、CFP-10を*M. avium*、*M. intracellulare*は持っていない

図5. 【症例4】QFTが診断に有用であった肺*M. avium*症の1例

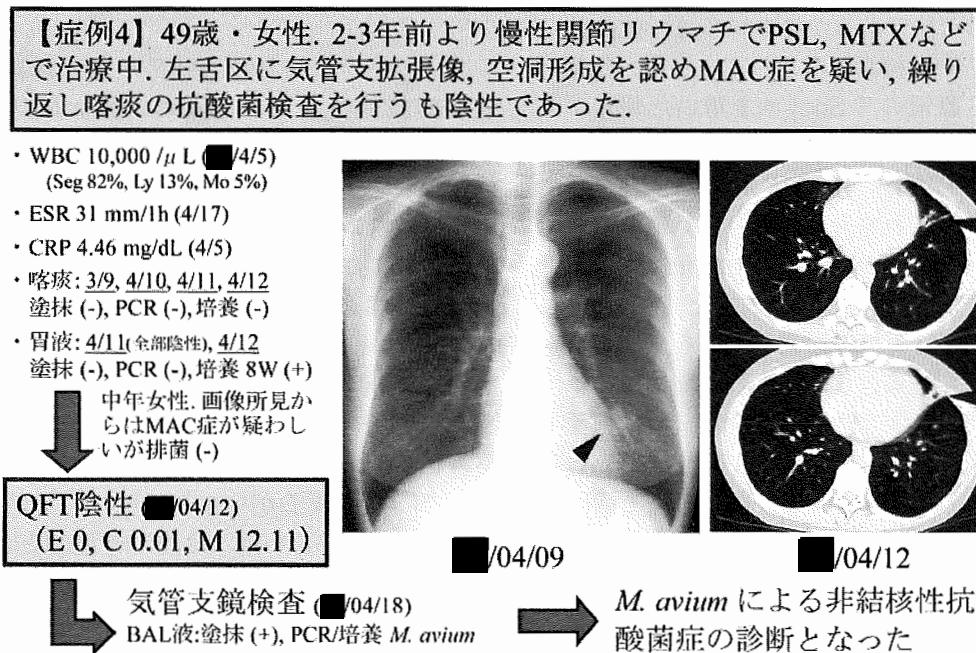


図6. QFTが診断に有用であった症例

性別・年齢	QFT結果	診断	QFTが有用と思われた点
症例1 女性・28	陽性	肺結核 胸膜結核(皮下膿瘍)	臨床/画像所見から肺結核が疑わしいが、排菌を確認できなかった。
症例2 女性・24	陽性	結核性胸膜炎	臨床/画像所見から結核性胸膜炎が疑わしいが、胸水から結核菌を確認できなかった。
症例3 男性・38	陽性	<i>M. kansasii</i> 症	喀痰の塗抹陽性だがPCR陰性。画像所見では左上葉の薄層空洞で、MAC以外の非結核性抗酸菌症が疑われた。
症例4 女性・49	陰性	<i>M. avium</i> 症	重度のRAのためPSL, MTXを内服。 臨床経過と画像所見から肺MAC症が疑わしいが、排菌を確認できなかった。

ないからである。同じ非結核性抗酸菌でも *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*, らい病の原因菌である *M. leprae* などは ESAT-6, CFP-10 をもっており²⁾、これらの菌による感染症の症例では QFT が陽性になる可能性がある(図7)。症例3は *M. kansasii* 症で QFT が陽性であった症例で、症例4は繰り返し喀痰などの抗酸菌検査を行ったが陰性で QFT も陰性で MAC 症を疑い、気管支鏡検査で *M. avium* が検出され診断に至った症例である。いずれも補助診断として QFT が有用であった症例と考えられる。

3. 中枢神経結核と QFT

結核性髄膜炎をはじめとする中枢神経結核の診断に QFT が応用可能であるかについては、他の肺外結核と同様に十分な検討はなされていない。外国では QFT と同じ原理の T-Spot 法を用いた報告が多い。T-Spot 法は、ESAT-6, CFP-10 で刺激する点は QFT と同じだが、その後 IFN- γ を直接定量するのではなく、それを分泌するリンパ球の割合を計測する技術 (ELISPOT) を用いた検査法である。T-Spot 法と QFTとの違いは、末梢血液以外の検体(胸水、髄液など)も検査が可能である点、感度が若干良い点などである。Kösters らは髄液中の単核球を用いて T-Spot 法で結核性髄膜炎+脳結核症の患者の迅速診断が可能であったと報告している¹⁰⁾。末梢血液を用いた場合潜在性結核感染と活動性結核の鑑別はできないが、髄液を検体とすれば活動性中枢神経結核の診断が可能であるとしている。また日本の報告で、QFT が中枢神経結核の補助診断として有用であったという症例報告もある¹¹⁾。

図7. 抗酸菌における ESAT-6, CFP-10 の保有状況

ESAT-6, CFP-10 を保有した抗酸菌	ESAT-6, CFP-10 を保有していない抗酸菌
結核菌群 <i>M. tuberculosis</i> 病原性 <i>M. bovis</i> <i>M. africanum</i>	結核菌群 <i>M. bovis</i> BCGワクチン亜株
非結核性抗酸菌 <i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. flavescens</i> <i>M. gastri</i> <i>M. leprae</i>	非結核性抗酸菌 <i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>

一方、ベトナムにおける研究で HIV 陽性および陰性の結核性髄膜炎の患者の末梢血単球を用いて T-Spot 法で調べた研究がある¹²⁾。これによる結核性髄膜炎患者での感度は 60% 程度で、ベトナムの若年健常者の陽性率と変わらないため、結核性髄膜炎の診断における有用性はあまりないとしている。結核性髄膜炎は小児の症例も多いが、QFT は 6 ~ 11 歳の小児では反応が成人より低く、5 歳以下の小児においては検査の適応がない²⁾。また前述のように高齢者や医療従事者においては、既感染者で中枢神経結核の有無に関わらず QFT が陽性ということもある⁸⁾。QFT が中枢神経結核の補助診断として有用であるか否かは、今後の研究成果を待たなければならぬが、少なくとも若年者で結核の既往歴や肺結核の合併がない患者では有用と考えられる。

おわりに

QFTは既存の方法とは全く異なった観点で結核菌感染の有無を知ることができる優れた検査である。しかし、利用の仕方や解釈を誤ると混乱をまねくのも事実で、未解決の問題点もいくつか挙げられる(図8)。例えば、前述のように高齢者や医療従事者では既感染者が多く、特異性の面で問題がある。その他にも①グレーゾーンである「判定保留」をどう判断するのか、②治療すべき潜在性結核感染や結核症と治療不要な陳旧性結核の鑑別をどうするか、③ステロイドや免疫抑制剤を使用中の患者や明らかな免疫不全患者の結果をどう判断するかなどが今後の課題である。

検査の簡便性や感度(75-90%)の面で改良を加えた第三世代のQFTが既に開発されており、近い将来使用可能になる。QFTは、うまく使えば結核診療において非常に強力な武器になることは確かなので、正確な知識に基づいた使用が望まれる。

図8.QFTをめぐる問題

- ・QFT陽性で排菌がない症例をどう考えるのか?
→結核症? or 潜在性結核感染症? or 陳旧性結核?
- ・最近感染したかどうか不明な潜在性結核感染を治療するべきか?
→医療従事者の場合は? 高齢者は?
- ・結核症の除外診断に使えるか?
→画像や臨床経過で疑わしく排菌(-)の症例でQFT陰性の場合は?
接觸者検診でQFT陰性のひとをfollow upから除外してよいのか?
- ・判定不可でなければ、免疫不全患者や小児(新生児)のQFTの結果も信頼してよいのか?
- ・肺結核以外の結核症の診断に応用できるのか?

引用文献

- 1) Andersen P, Andersen AB, Sorensen AL, et al: Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. J Immunol 154: 3359-3372, 1995.
- 2) 日本結核病学会予防委員会: クォンティフェロン®TB-2Gの使用指針. 結核. 81: 393-397, 2006.
- 3) 原田登之, 森 亨, 宍戸真司, 他: 集団感染事

例における新しい結核感染診断法 QuantiFERON® TB-2Gの有効性の検討. 結核 79: 637-643, 2004.

- 4) 船山和志, 辻本愛子, 森 正明, ほか: 大学での結核集団感染におけるQuantiFERON®-TB-2Gの有用性の検討. 結核 80: 527-534, 2005.
- 5) Menzies D, Pai M, Comstock G, et al: Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 146: 340-354, 2007.
- 6) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al: Specific Detection of Tuberculosis Infection with an Interferon-gamma Based Assay Using New Antigens. Am J Respir Crit Care Med 170: 59-64, 2004.
- 7) 森 亨. 結核感染をめぐる諸問題. 結核 63: 339-348, 1988.
- 8) Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, et al: Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol 27: 442-448, 2006.
- 9) Mori T, Harada N, Higuchi K, et al: Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis 11:1021-1025, 2007.
- 10) Kösters K, Nau R, Bossink A, et al: Rapid Diagnosis of CNS Tuberculosis by a T-Cell Interferon-gamma Release Assay on Cerebrospinal Fluid Mononuclear Cells. Infection. 2008 Jan 12. (online publication), 2008.
- 11) 井口正寛、丸山健二、堤由紀子ほか: QuantiFERONが早期診断に有用であった神経結核症. 臨床神経 48: 259-262, 2008.
- 12) Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT et al: Pretreatment intracerebral and peripheral blood immune responses in Vietnamese adults with tuberculous meningitis: diagnostic value and relationship to disease severity and outcome. J Immunol 176: 2007-14, 2006.

シンポジウム 1

我が国における細菌性髄膜炎の現況とその迅速診断の必要性

生方 公子

【要旨】 我が国において、1999年から実施されている「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」の成績の中から、症例の多かった肺炎球菌とインフルエンザ菌について、耐性化状況と莢膜血清型の特徴、発症例の年齢や背景因子について述べた。

また、化膿性髄膜炎例に対する適正な抗菌薬療法のために、原因菌を網羅的に検索する real-time PCR 法の実際について述べた。

Key Words

日本語：化膿性髄膜炎、薬剤耐性、肺炎球菌、インフルエンザ菌、real-time PCR

英 語：Meningitis, Antibiotic Resistance, *Streptococcus pneumoniae*,

Haemophilus influenzae, real-time PCR

I. はじめに

細菌性化膿性髄膜炎は乳幼児にとって最も重篤な急性疾患であり、小児科医は外来診療の場で本疾患をいかに見落とさないかに留意するといわれる。私どもの研究室では、小児化膿性髄膜炎の中で大きな割合を占める莢膜 b 型インフルエンザ菌 (Hib) 用のワクチンが、先進国の中では我が国のみ認可されていないという憂うべき現実に遭遇し、Hib ワクチン認可の基盤となる菌の疫学解析を目的として「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班」を 1999 年に組織した。そして、今日に至っている。研究班発足から実に 10 年が経過してようやく Hib ワクチンが認可され、接種が開始された。この間インフルエンザ菌の治療薬に対する耐性化は著しく、Hib ワクチンの定期接種化が強く望まれている現状にある。

一方、肺炎球菌についても同様であるが、本菌による化膿性髄膜炎は研究班発足当初は乳幼児例が圧倒的に多かったものの、最近ではむしろ成人例が上回ってきている。肺炎球菌による重症感染症の予防には、基礎疾患を有する成人には 23 価ワクチン

(23PPV) の接種、小児には 7 価コンジュゲートワクチン (PCV 7) あるいは PCV13 の導入による接種が望まれている。

ここでは、研究班活動で集積された化膿性髄膜炎由来株について解析された薬剤耐性遺伝子型、病原性と関連する莢膜型、そして発症例の背景因子について述べ、次にその中から私どもが迅速診断法として確立した「化膿性髄膜炎例に対する real-time PCR 法」の実際を記したい。

II. 対象と方法**1. 対象と収集菌株**

10 年間の収集菌株は、「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班（代表：砂川慶介（北里大学大学院感染制御科学府・感染症学）、解析担当：生方公子（北里大学大学院感染制御科学府・病原微生物分子疫学研究室）」に賛同いただいた全国の医療機関（現在 338 医療機関）に属する細菌検査室から送付を受けたものである。その他に、症例の担当医から直接に解析依頼を受けた株も含まれる。

なお、菌株の送付を受けるにあたっては、症例の家族に対して担当医がインフォームドコンセントを実施し、その旨を記した申し込み用紙の同封を求めた。また、症例はすべて匿名化されている。各症例の入院時に実施された血液検査値、髄液検査値、症例の予後、使用抗菌薬等については、私どもからの解析結果の報告時に担当医に対し自主的にアンケートに回答下さるよう依頼している。その回収率は60%程度である。

2. PCRによる耐性遺伝子解析

送付を受けた菌株のうち、肺炎球菌とインフルエンザ菌については直ちにPCRにて薬剤耐性遺伝子の解析を実行した。所要時間は1時間から1.5時間である。

肺炎球菌では、我が国で分離された多くの菌株について、 β -ラクタム系薬の標的である細胞壁合成酵素のPBP1A、2X、2Bをコードする各遺伝子を詳細に塩基解析されており¹⁾、耐性化に重要な領域の変異の有無をPCRで検索できる。それらはマクロライド(ML)系薬の耐性の有無も検索できるキットに構築され、既に市販されている(湧永製薬㈱)²⁾。遺伝子学的に解析された肺炎球菌の感性と耐性の識別は、genotypeのgを付してgPRSP(pbp1a+pb p2x+pbp2b)、gPISP(pbp1a+pbp2x)、gPISP(pbp2x+pbp2b)、gPISP(pbp2x)、gPSSPと表現し、生物学的手法によるMICで表現される感受性とは区別される。各施設へは、mass解析されたそれぞれの遺伝子変異株における推定MIC値が併記されて報告されている³⁾。

一方、インフルエンザ菌においても同様で、本菌

では β -ラクタム系薬の耐性化に細胞壁合成酵素のPBP3をコードする $ftsI$ 遺伝子上の3カ所の変異が重要であることが明らかにされている⁴⁾が、肺炎球菌同様にそれらを識別できるPCRキットで解析し⁵⁾、その成績に基づく推定MIC値とともに各医療機関へ報告されている。

3. 荚膜型別⁶⁾

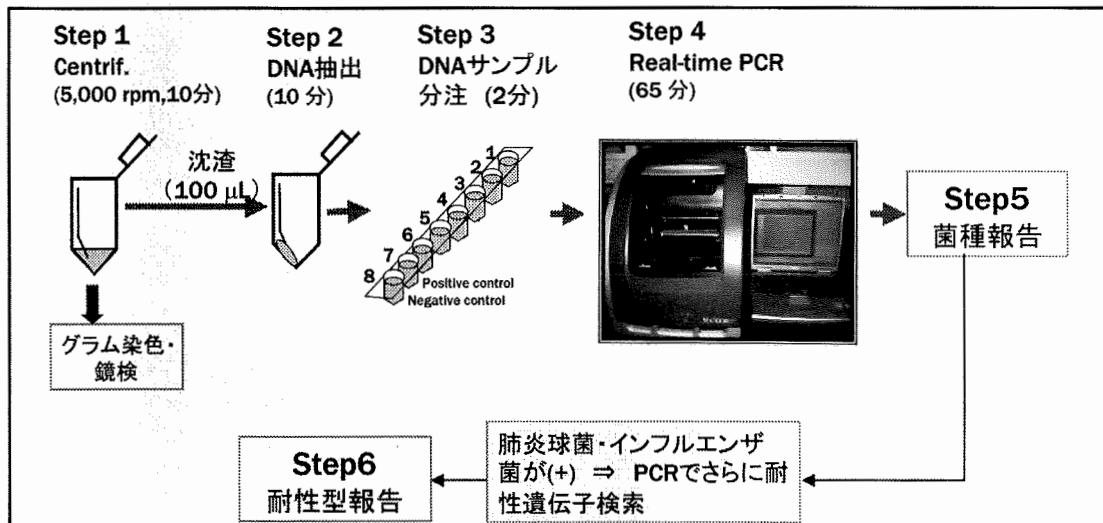
肺炎球菌の莢膜型は90種に分類される。莢膜型は型別用抗血清をデンマークのStatens Serum Instituteから購入したものを用い、抗血清と被験菌を混合し、菌体表層部分に存在する莢膜の膨化がみられるか否かを顕微鏡下に観察して型が判定される。インフルエンザ菌のb型は、PCRによってtype b遺伝子の有無を検索して判定される⁵⁾。

4. 髄液に対するreal-time PCR法の確立

私どもは、化膿性髄膜炎例から採取された微量の髄液を用い、その原因菌を検索するreal-time PCR法を構築したが、そのプロトコールを図-1に示す。検索できる菌種は、i) 肺炎球菌(*lytA*遺伝子)、ii) インフルエンザ菌(16S rRNA遺伝子)、iii) 大腸菌(16S rRNA遺伝子)、iv) B群溶血性レンサ球菌(*dltS*遺伝子)、v) 髄膜炎菌(16S rRNA遺伝子)、vi) リステリア菌(16S rRNA遺伝子)、vii) 黄色ブドウ球菌(*spa*遺伝子)、viii) 肺炎マイコプラズマ菌(16S rRNA遺伝子と*mip*遺伝子)である。

各菌種に対するプライマーとプローブのセットは、肺炎球菌とインフルエンザ菌を除いて新たに構築されたが、その感度と特異度は標準菌株を用いて検討され、千葉らによって報告されている⁷⁾。

図1. 髄液の細菌検査に用いるreal-time PCR法のプロトコール



III. 結果

1. 肺炎球菌

1) 発症例の年齢、背景、予後

化膿性髄膜炎由来株として2007年までに全国各地から収集された菌株は、約1,800株に達した。そのうち、インフルエンザ菌が最も多く58.4%、肺炎球菌は31.5%、次いでB群溶血性レンサ球菌(GBS)が3.0%、その他に大腸菌、黄色ブドウ球菌、髄膜炎菌、リストリアなどが少数株送付されてきている。

このうち、成人と小児の両者から多く分離されているのは肺炎球菌である。今までにその詳細が解析された菌株について、図-2に β -ラクタム系薬に対する耐性化状況と年齢との関係を示す。

発症例は1歳以下と50歳代以上の発症が圧倒的に多いことが特徴である。30歳代の発症例も認められるが、これらの例は幼児を抱える若年層に相当する。もうひとつ注目すべきは、3歳までの乳幼児においてgPRSPによる発症例が成人例に比して有意に多いことである。成人ではむしろgPISP、あるいはgPSSPによる例が多くを占め、後述する莢膜型でも小児とは明らかに異なっている。

成人についてアンケートにみられた発症例の基礎疾患の有無では、肝疾患、腎疾患、糖尿病、悪

性腫瘍術後、脾臓摘出例が70%近くに認められている。成人ではこれらの基礎疾患有している例の「死亡+後遺症(+)」の予後不良例は、基礎疾患がないと推定される例に比して有意に高い($p < 0.0001(**)$)。成人全体における死亡率は27%、重篤な意識障害、聴覚障害、運動機能障害、脳梗塞などといった後遺症(+)例は35%と高率に認められている。

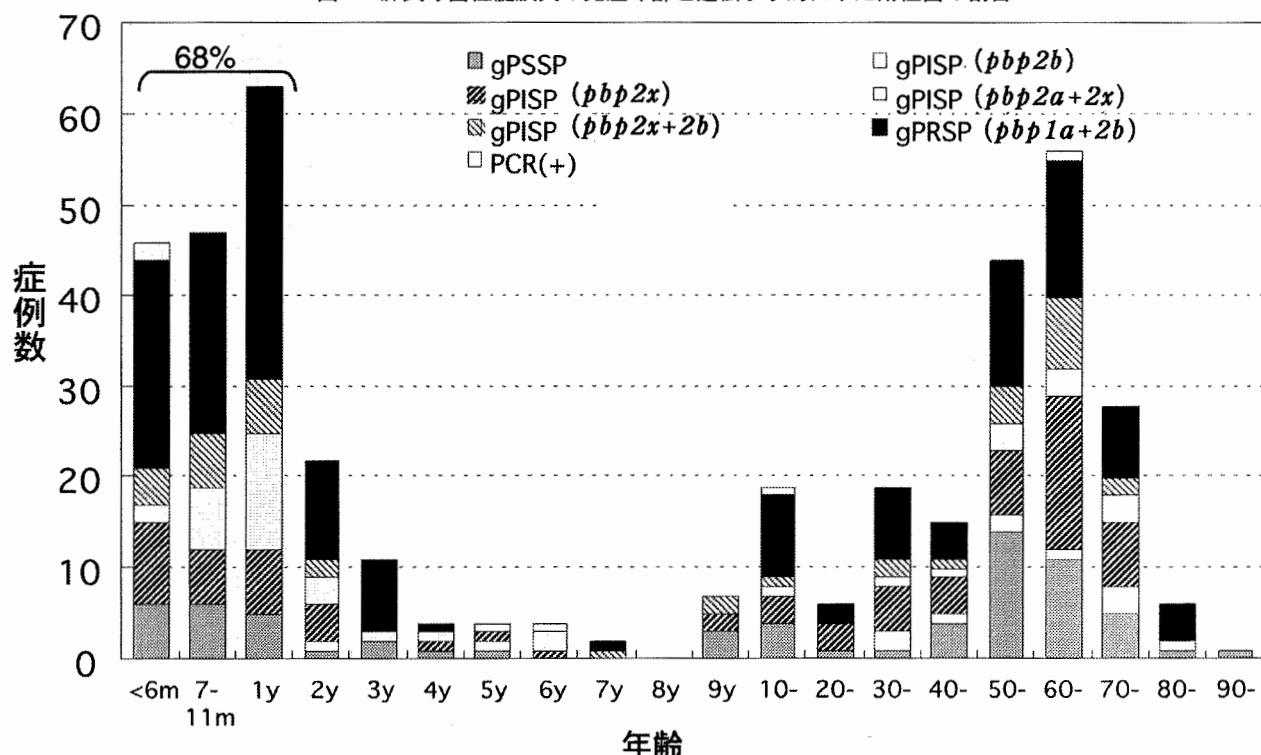
ここにはその詳細は示さないが、死亡例の多くは入院当日から入院後3日以内が多くを占めていた。このような急激な経過例では培養による細菌検査では対応できず、髄液のグラム染色のみが唯一の頼りとなる。しかし、何らかの抗菌薬が投与されるとその影響がみられ、グラム染色では菌が見つかり難いことが多い。このような実際的問題から、PCRによる原因菌の推定が必要となつたのである。

2) 莢膜型

図-3には、成人と小児由来株とに分け、それぞれの莢膜型の成績を示す。

小児では6B型、23F型、6A型、19F型、14型が全体の80%近くを占めているのに対し、成人では23Fを除いて、10型、12型、22型といった小児株とは異なる型が多く分離されている。成人では小児で多くみられる型の肺炎球菌に対する抗体は既に獲得されている例が多いと推定され、

図2 肺炎球菌性髄膜炎の発症年齢と遺伝子学的にみた耐性菌の割合



それ以外のまれな型に対する抗体の獲得が恐らく不十分なのではないかと思われる。基礎疾患有する例がそのような型の肺炎球菌に罹患すると容易に重症化しやすいのではないかと想像している。

2. インフルエンザ菌

1) 発症例の年齢、背景、予後

図-4にはインフルエンザ菌性化膿性髄膜炎例の年齢分布と耐性化状況を示す。これらの被験菌の99%はHibであり、莢膜を有しないインフルエンザ菌による化膿性髄膜炎は極めてまれである。成人のインフルエンザ菌性化膿性髄膜炎もみられるが、器質的な問題を抱えていない限りまれで、分離菌も莢膜を保持しない株(型別不能:NT)であることが多い。

現在、化膿性髄膜炎由来のHib株で問題化しているのは、治療薬に対する耐性化である。gBLNARはampicillin(ABPC)、cefotaxime(CTX)、ceftriaxone(CTRX)などのβ-ラクタム系薬に耐性化している。サーベイランスが開始された1999年からの経年的耐性化状況を図-5に示すが、gBLNARは2000年から急速に増加し、2007年には分離菌の50%に近づきつつある。

このような現状では、いかに短時間で原因菌を推定し、最も適切な抗菌薬が選択されるかによって予後が左右されることになる。

ちなみに、私どもに寄せられたアンケートの集計では、Hibによる死亡例は肺炎球菌性に比して5%以下と少ないものの、水頭症、脳萎縮、運動機能障害、聴力障害を含む神経学的後遺症等を残した例が20%程度認められている。そして、予後不良と関連する入院時にみられた項目は、原因菌がgBLNARであったこと、発症時の年齢が1歳未満であったこと、発症時にDICやsepsisがみられたことである。

なお、治療にはCTXあるいはCTRXの単独よりも作用機序のやや異なるmeropenem(MEPM)との併用が多く行なわれている。ただし、抗菌薬投与に先行して宿主側の炎症反応抑制のため、デキサメサンの投与が必要とされている⁸⁾。その理由は、抗菌薬投与後の急速な溶菌によって放出されたエンドトキシン、細胞壁産物がTNF-α、IL-1などの炎症性メディエーターの産生を惹起し、疾患の増悪と転帰に関連するとされるためである。

図3 髄膜炎由来肺炎球菌の莢膜型

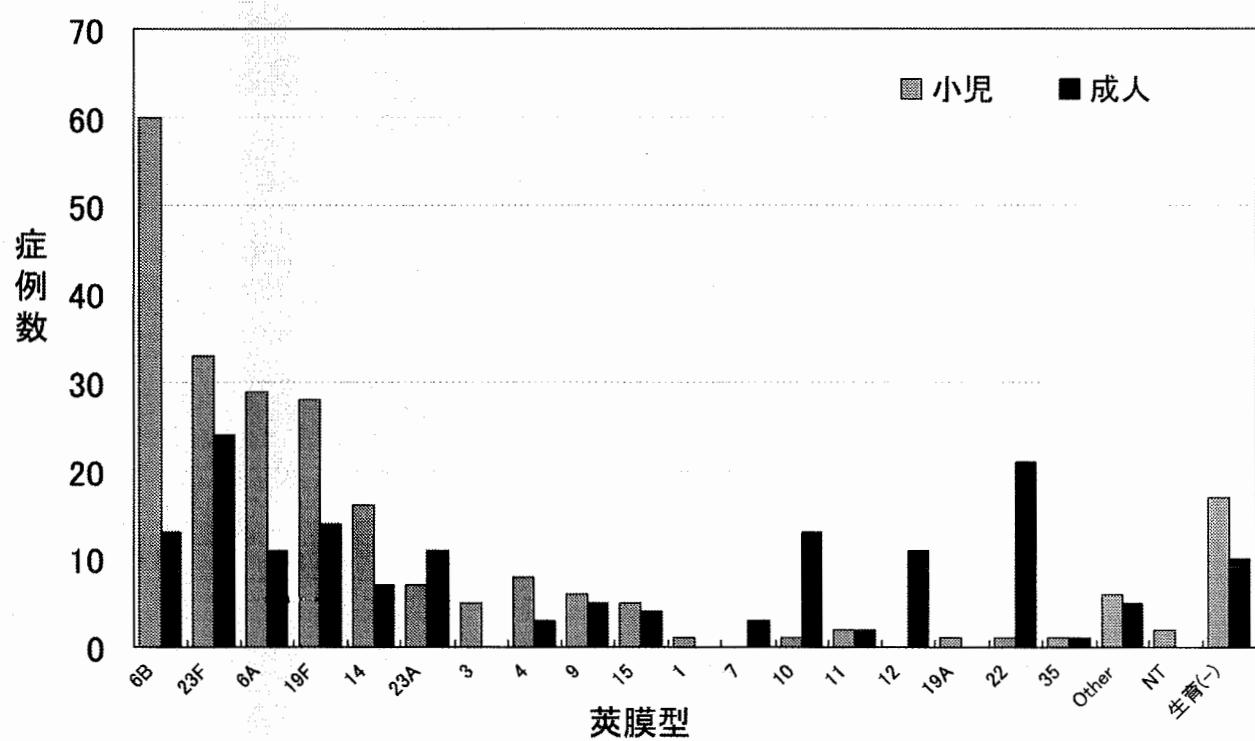


図4 インフルエンザ菌性髄膜炎の発症年齢と遺伝子学的にみた耐性菌の割合

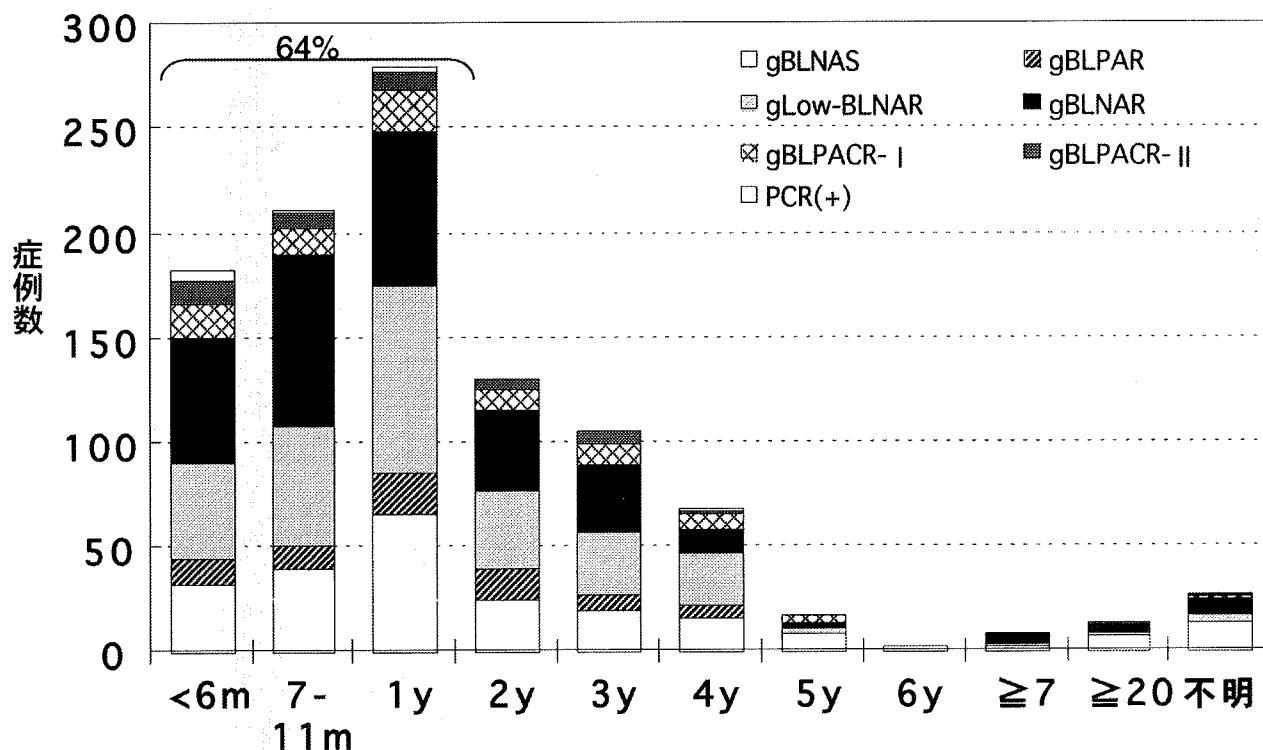
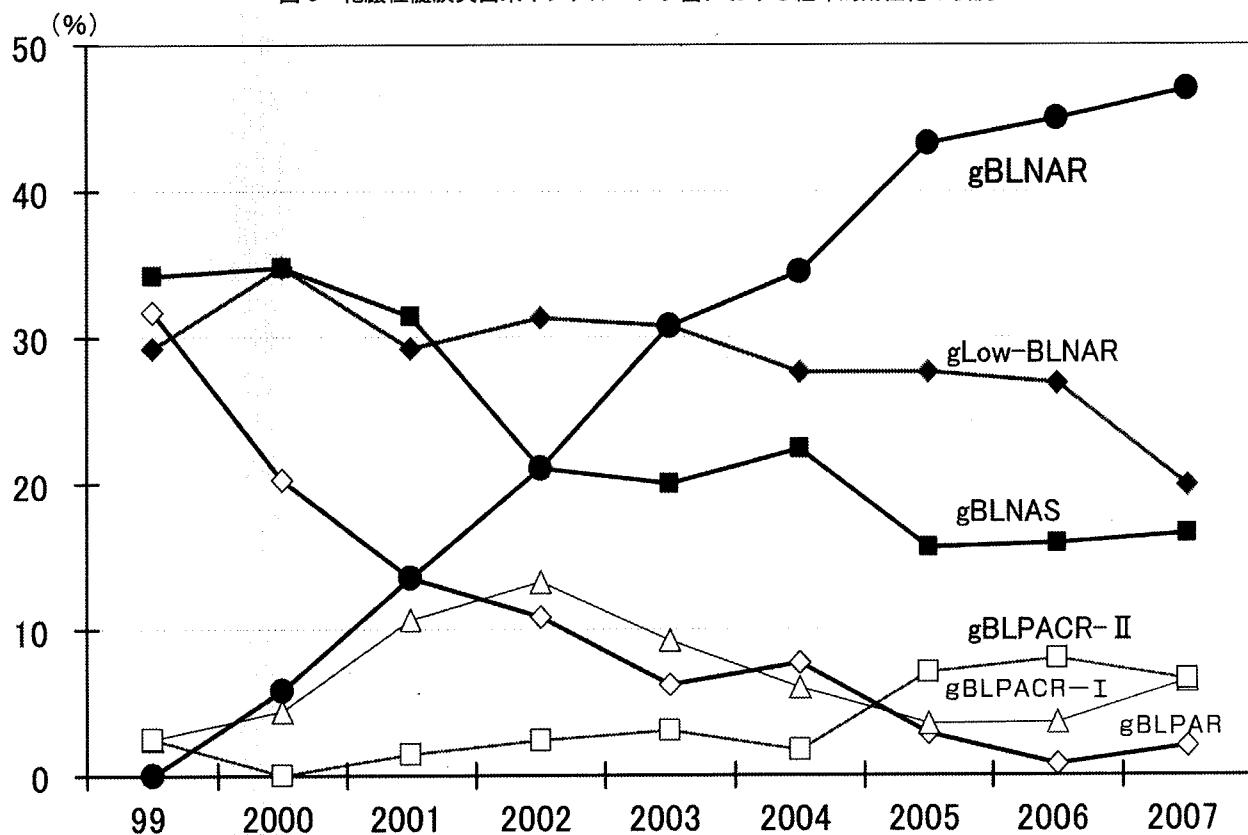


図5 化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌における経年的耐性化の状況



3. Real-time PCR 法による原因菌の検索

通常、化膿性髄膜炎発症例に対しては採取された髄液を用い、原因菌になり得るいくつかの細菌検索が市販抗血清を用いた凝集試験、あるいはグラム染色によって先ず行なわれている。しかし、実際には成人、小児例とも時間外受診例が多いこと、さらに何らかの抗菌薬が既に投与されている例が多いのも事実である。そのような例では、グラム染色を実施しても菌種を推定できず、培養検査でも菌を証明できないことをしばしば経験する。原因菌を何らかの形で推定した後、治療薬の妥当性を確認して治療を続行した方が適切である。

そのような視点から、市中で発生する化膿性髄膜炎の起炎菌を短時間で検索できるシステムを構築したのが図-1に示したプロトコールである。検索対象とした菌種は、(i)肺炎球菌、(ii)インフルエンザ菌、(iii)GBS、(iv)大腸菌、(v)リストリア菌、(vi)髄膜炎菌、(vii)マイコプラズマ、および(viii)黄色ブドウ球菌であるが、これらはひとつのチューブで2菌種ずつ検索できるように設計されている⁷⁾。2008年には20例依頼され解析されているが、肺炎球菌が14例と多く、その他にはGBS陽性例が1例認められた。

4. Real-time PCR 法の実際

real-time PCR を用いた成人髄膜炎例の具体例を図-6に示す。症例は35歳女性、既往歴として中耳炎が認められ、このため経口セフェム系薬のcefpodoxime が既に投与されていた。救命救急に搬送された入院時の臨床所見は、頸部硬直、意識障害等がみられ、血液検査値は、WBC 30,000 μL 、CRP 16 mg /dL、髄液細胞数 16,000 μl 、髄液糖 1 mg /dL、髄液蛋白 597 mg /dL と典型的な髄膜炎所見を示している。しかし、前投与薬の影響で菌は分離されず、髄液の直接的検査が私どもへ依頼された。real-time PCR では31サイクルから肺炎球菌に対する陽性反応が確認された。続けて実施されたreal-time PCR による耐性遺伝子検索により、細胞壁合成酵素のPBP1A、2X、2B のうち、*pbp2x* にコードされた PBP2X 変異株であることが明らかにされている。

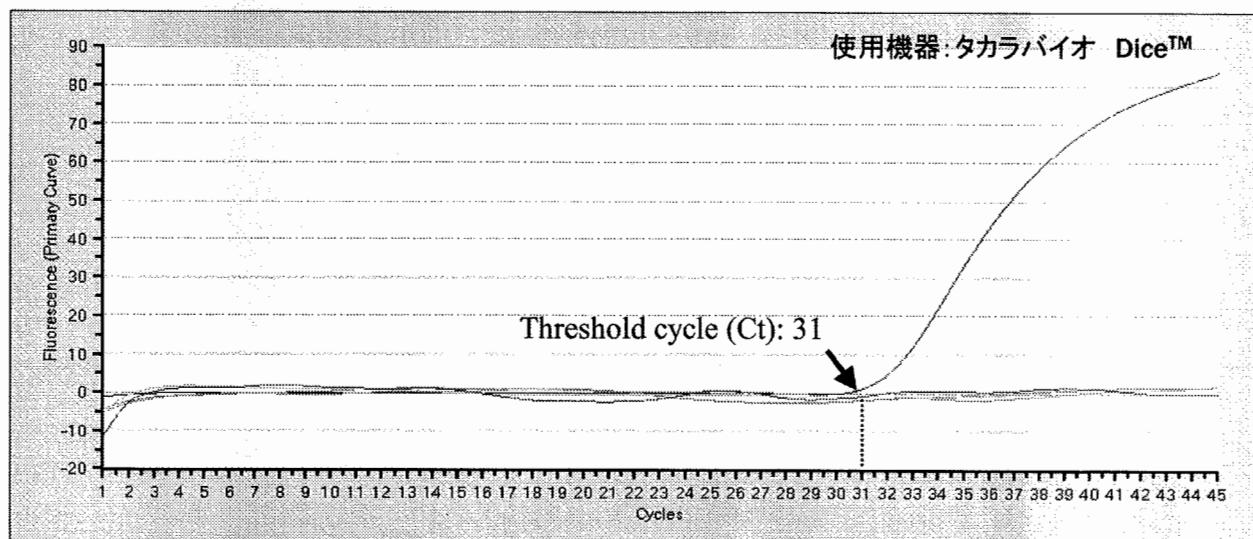
つまり、原因菌が gPISP(*pbp2x*) であることが判明したが、このタイプの菌であれば ABPC の感受性は 0.063 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、PAPM のそれは 0.008 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と推定され、実際の MIC 値は試験管 3 管以内の濃度幅に納まっているはずである。治療の場においては、原因菌不明のまま治療を続行するのではなく、確信をもって抗菌薬が使用できると考えるのである。

図 6 Real-time PCR 法により肺炎球菌性髄膜炎と推定された成人例

Case: 35 yr, 既往歴: 中耳炎, 前投与薬: cefpodoxime

入院時所見: 頸部硬直, 意識障害, WBC: 30,000/ μl , CRP: 16 mg/dL

髄液細胞数: 16,000/ μl , 糖: 1mg/dL, 蛋白: 597 mg/dL



注: 続けて実施したPCRによる耐性遺伝子検索でgPISP (*pbp2x*) と推定されている。

5. 依頼検体に対する real-time PCR の成績

図-7には、髄液そのものの解析依頼を受けた168例について、私どもの研究室で解析されたreal-time PCR法と培養法とのそれぞれの成績を示す。real-time PCR法での原因菌推定率は72%、培養のそれは47.6%と明らかな差がみられる。特に注射用抗菌薬が既に投与されていると、培養法での菌の分離率は大きく低下する。近年、米国等における抗菌薬療法の考え方の影響を受け、外来診療においてCTXの1日1回注射療法、いわゆるOPAT(Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy)が増加してきているが、この影響を強く受けているのが図にみられるHib髄膜炎である。肺炎等の疾患では臨床的に有効なのであろうが、Hib髄膜炎に限ると培養では原因菌が特定できない例が多くなり、問題があるように見受けられる。インフルエンザ菌に対するCTXの感受性は、見かけ上優れているが、MIC以上の薬剤を作用させても菌は隔壁が阻害されたフィラメント状を呈するのみで、損傷は受けていても完全に死滅しているわけではない。DNA合成はフィラメント化した菌でもほとんど抑制されていないので、感度が優れているreal-time PCR法では菌を推定しやすいのである。

6. 考察とまとめ

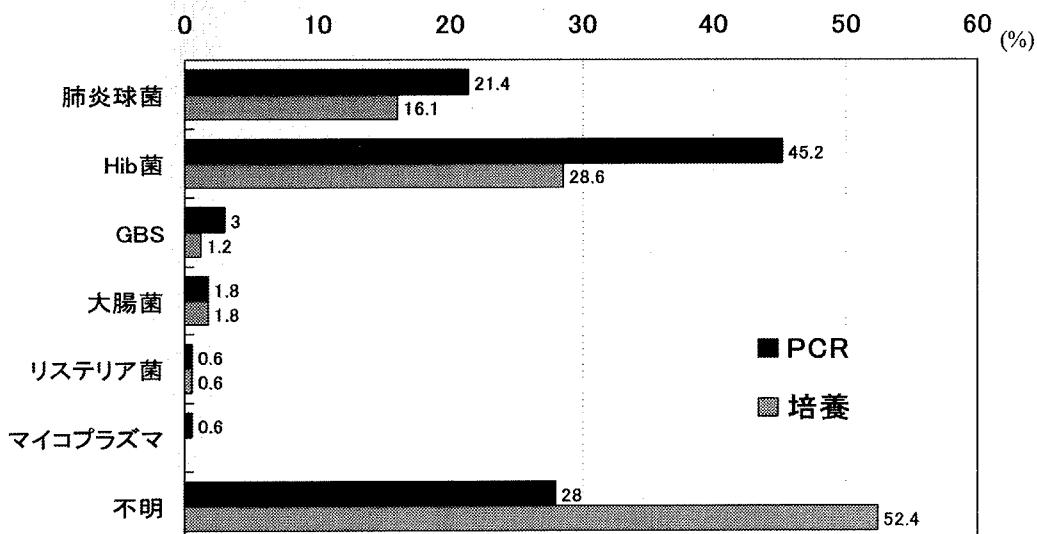
抗菌薬が登場してから60年近くが経過した。この間における抗菌薬の開発と薬剤耐性菌出現との関係をみると、新たに開発された抗菌薬が、抗菌スペクトラム上弱点とする細菌による感染症が増加し、またその中に耐性菌も出現するということを繰り返

して今日に至っている。化膿性髄膜炎を例にとれば、様々な抗菌薬の開発や社会的インフラと相まって成人例は一度は減少したかにみえた。他方、肺炎球菌やインフルエンザ菌による小児例は10万人あたりの発生率は少なくなったものの、依然としてある一定の割合で認められていた。しかし、それらの原因菌は1980年代まではペニシリン系薬に感受性を有していたのである。

我が国においては、1989年頃から欧米で問題となりつつあったPRSPによる髄膜炎が経験され始め、高い人口密度とも重なって急速に全国へと拡散した。PRSP出現の初期には小児で先ず問題となつたが、次第に高齢者例が増加している。恐らく基礎疾患有する人口の増加と、免疫能の低下とがその大きな誘因になっているのであろう。このような例では、早期診断が行なわれない限り予後は極めて不良となりやすい。もちろん早期診断は小児でも重要で、特に原因菌が肺炎球菌とインフルエンザ菌では、現在の耐性化状況から選択される治療抗菌薬は異なるためである。

欧米では20年以上も前からHibワクチンが実施され、インフルエンザ菌性髄膜炎は極めてまれである。このような社会的背景から、髄膜炎が強く疑われる例から採取された髄液を用いて1-2時間で原因菌が推定できる迅速診断法が望まれていた。そのようなことから本論文に記したreal-time PCR法が構築されたのである。real-time PCR法では90-95%の症例で原因菌が推定できると考えられるが、将来は出来る限り100%の検出率に近づける努力が必要となろう。

図7 髄液に対するreal-timePCR法と培養法との比較 (n=168)



文 献

- 1) Asahi Y, Ubukata K: Association of a Thr-371 substitution in a conserved amino acid motif of penicillin-binding protein 1A with Penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 2267-2273, 1998.
- 2) Nagai K, Shibasaki Y, Hasegawa K, et al: Evaluations of the primers for PCR to screen *Streptococcus pneumoniae* isolates, b-lactam resistance and to detect common macrolide resistance determinants. *J. Antimicrob. Chemother.* 48: 915-918, 2001.
- 3) Ubukata K, Muraki T, Igarashi A, et al: Identification of penicillin and other b-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* by PCR. *J. Infect. Chemother.* 3: 190-197, 1997.
- 4) Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, et al: Association of amino acid substitution in penicillin-binding protein 3 with b-lactam resistance in b-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1693-1699, 2001.
- 5) Hasegawa K, Yamamoto K, Chiba N, et al: Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States. *Microbial Drug Resistance.* 9: 39-46, 2003.
- 6) 紺野昌俊：抗菌薬の開発と薬剤耐性菌の歴史。日本臨床微生物学雑誌。14: 1-23, 2004.
- 7) Chiba N, Murayama S, Morozumi M: Rapid detection of causative eight pathogens for diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. *J. Infect. Chemother.* (in press)
- 8) 糸山泰人ほか：細菌性髄膜炎の診療ガイドライン。細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会，医学書院，東京，2007.

シンポジウム 1

無菌性髄膜炎の病原診断

— PCR 法を中心に —

細矢 光亮

1. はじめに

無菌性髄膜炎は髄膜刺激症状があり、髄液に細胞数增多を認めるが細菌が証明されない病態をさす。その病因は非常に多彩であり、一般には無菌性髄膜炎のほとんどの症例で病因が同定されていない。我々は、無菌性髄膜炎の原因として多いエンテロウイルスやムンプスウイルスのほか、神経親和性があり髄膜炎の原因になる可能性のある麻疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型を検出する PCR 法を確立し、無菌性髄膜炎の病原診断を行った。

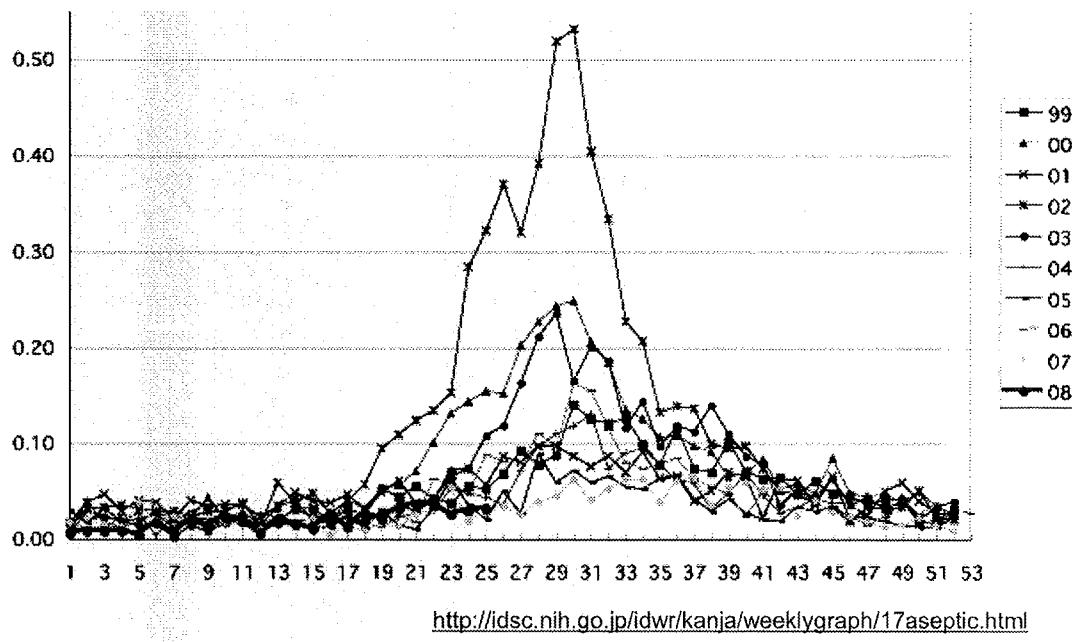
2. 無菌性髄膜炎の原因と病原診断

無菌性髄膜炎の原因は、表 1 に挙げたように多彩である。無菌性髄膜炎の発生動向(図 1)をみると、無菌性髄膜炎は年間を通してみられるが、年により差はあるものの初夏から秋にかけて増加する。このような疫学的研究や集中的病因調査の結果から、その多くがウイルス感染症であり、またその大部分がエンテロウイルスによると推測されている。しかし、一般には無菌性髄膜炎のほとんどの症例で病因が同定されておらず、実際にどのウイルスが多いか、明らかにされていなかった。その最大の要因はウイル

表 1 無菌性髄膜炎に関連する病因、病態

1 ウィルス	2 ワクチン接種	5 クラミジア
エンテロウイルス	ムンプス	6 リケッチャ
ムンプスウイルス	麻疹	7 マイコプラズマ
アルボウイルス	ワクチニア	8 寄生虫
単純ヘルペスウイルス2型	ポリオ	9 悪性腫瘍
ヒトヘルペスウイルス6型	狂犬病	白血病
ヒト免疫不全ウイルス1型	3 細菌	頭蓋内腫瘍
水痘・帯状疱疹ウイルス	結核菌	10 膜原病
サイトメガロウイルス	非定型好酸菌	ベーチェット
EBウイルス	不完全治療細菌性髄膜炎	SLE
アデノウイルス	レプトスピラ	サルコイドーシス
リンパ球性脈絡膜炎ウイルス	梅毒	11 その他
ライノウイルス	ボレリア	川崎病
麻疹ウイルス	ノカルジア	重金属中毒
風疹ウイルス	バルトネラ	髄腔内注射
インフルエンザウイルスA型、B型	ブルセラ	異物
パラインフルエンザウイルス	4 真菌	抗菌薬
ハンタ、ニパウイルス	クリプトコッカス	ガンマグロブリン大量
パルボウイルスB19	コクシジオイデス	
ロタウイルス	プラストミセス	
コロナウイルス	ヒストプラズマ	
その他	カンジダ	
	その他	

図1 感染症発生動向調査における無菌性髄膜炎届出数



ス病原診断法の困難さにある。

ウイルス感染症の病原診断の基本はウイルス分離である。通常用いられる細胞培養によるウイルス分離では、すべてのウイルスが分離されるわけではなく、分離され易いウイルスとされにくいものがある。同じエンテロウイルス属であってもエコーウィルスとコクサッキーウィルスB群は比較的分離率が高いが、コクサッキーウィルスA群はほとんど分離できない。ムンプスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルスの分離率はあまり高くなく、EBウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型は通常の細胞では分離できない。

髄液からウイルスが分離されればウイルス感染症の病原診断は確定するが、髄液からの分離率は低いので、髄液と共に咽頭拭い液や直腸拭い液も同時に採取し、ウイルス分離に提出するのが良い。検体は-80°Cの超低温で凍結保存し、ドライアイスで凍結したまま検査施設に送付すると分離率は比較的保たれるが、検体の採取が急性期を過ぎた場合、室温や冷蔵庫内で長期保存した場合、あるいは検体の凍結融解を繰り返した場合などでは分離率は急速に低下する。ウイルス分離には日数を要するので、診断は回顧的にならざるを得ず、臨床家はウイルス分離をおろそかにする傾向にあるが、最も確実な診断法であるので、病因が確定できない場合は急性期の髄液検体を-80°Cで保存しておくべきである。

ウイルス感染症の診断には、血清診断も有用である。急性期のウイルス特異的IgM抗体の検出や、

ペア血清によるウイルス特異抗体の有意上昇により感染を証明する。ムンプスの急性感染の証明にはIgM抗体検査が有用である。エンテロウイルスの診断はペア血清における有意上昇により行う。しかし、エンテロウイルスには60種類以上の血清型があるため、すべての血清型について網羅的に抗体値を測定するのは困難である。周囲での流行状況などで血清型が推定される場合には有効であるが、これも診断が回顧的になる。

インフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルスなどにおいて、咽頭拭い液や鼻汁中のウイルス特異抗原を検出する迅速診断が開発され、また細菌性髄膜炎の髄液中の病原菌を検出する迅速診断キットも広く臨床応用されているが、ウイルス性髄膜炎の病原体を迅速診断するキットはない。このように、迅速性があり、検出感度が高く、手技の容易なウイルス診断法がないことが、無菌性髄膜炎の病原診断率が低い原因である。

3. PCR法による無菌性髄膜炎の病原診断

エンテロウイルスには多種類の血清型があり、それぞれの血清型に対しプライマーを設定してPCR法を行うのは現実には困難である。すべてのエンテロウイルスに共通する塩基配列を有する部分にプライマーを設定する（ユニバーサルプライマー）ことにより、1つのプライマーセットですべてのエンテロウイルスを検出することが可能になる¹⁾。我々はこ

表2. ウィルス分離法とPCR法による無菌性髄膜炎の病原診断

	1991.11.～1995.1. (45 cases)	1997.6.～1997.12. (126 cases)
Cell culture	9/45(20.0%)	102/126(81.0%)
CSF	3/45(6.7%)	66/126(52.4%)
Throat swab	7/22	77/124
Rectal swab	4/17	92/122
PCR (CSF)	41/45(91.1%)	120/126(95.2%)
Enterovirus	25/45(55.6%)	118/126(93.7%)
Mumps virus	14/45	2/126
Others	2/45	0/126

図2 非流行期におけるPCR法を用いた無菌性髄膜炎の病原診断

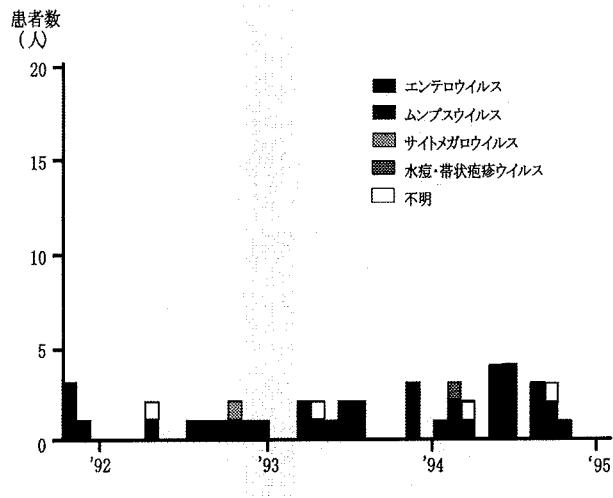
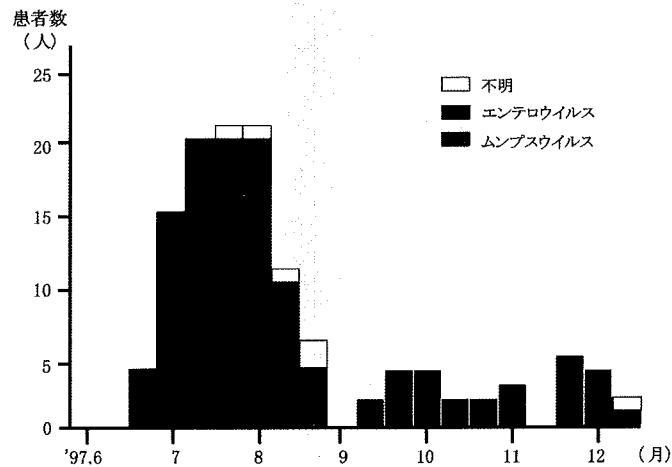


図3 流行期におけるPCR法を用いた無菌性髄膜炎の病原診断



れを nested-PCR に改変することで、エンテロウイルス属のすべてを高感度に検出することが可能になった²⁾。エンテロウイルスのほかに、神経親和性があり髄膜炎の原因になる可能性の高いムンプスウイルス、麻疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス 1 型、2 型、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EB ウィルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型についてもプライマーを設定し³⁾、無菌性髄膜炎の病原診断のための PCR システムを構築した。

これを用いて、無菌性髄膜炎の大きな流行のなかった 1992 年から 1995 年に採取した髄液 45 検体を用いてウイルス検出を試みた。ウイルス分離では髄液 45 検体中 3 検体、咽頭拭い液 22 検体中 7 検体、直腸拭い液 17 検体中 4 検体からエンテロウイルスが分離されたにすぎなかったが、PCR 法では髄液 45 検体中エンテロウイルスが 25 検体から、ムンプスウイルスが 14 検体から、サイトメガロウイルスが 1 検体から、水痘・帯状疱疹ウイルスが 1 検体から検出され、合計では 45 検体中 41 検体 (91%) から髄膜炎の原因と考えられるウイルス遺伝子を検出した (図 2、表 2)³⁾。

無菌性髄膜炎の大きな流行のあった 1997 年に、126 例の無菌性髄膜炎より検体を採取し、集中的にウイルス検出を試みた。ウイルス分離では髄液 126 検体中 66 検体から、咽頭拭い液 124 検体中 77 検体から、直腸拭い液 122 検体中 92 検体からエンテロウイルスを分離した。いずれかの検体からウイルスを分離できたのは、126 症例中 102 例 (81%) であった。これに対し、PCR 法では髄液 126 検体中 118 検体からエンテロウイルスを、2 検体からムンプスウイルスを検出し、合計では 126 検体中 120 検体 (95%) からウイルス遺伝子を検出した⁴⁾。

以上の結果は、無菌性髄膜炎の多くはウイルス性髄膜炎であること、最も多いのがエンテロウイルスで、次がムンプスウイルスであること、エンテロウイルス髄膜炎は夏季に流行し、ムンプスウイルス髄膜炎は年間を通して見られることを直接証明した。すなわち、PCR 法はウイルス検出感度が高く、ウイルス性髄膜炎では髄液から直接にウイルス遺伝子の検出が可能であり、中枢神経系ウイルス感染症の診断に極めて有用であった。

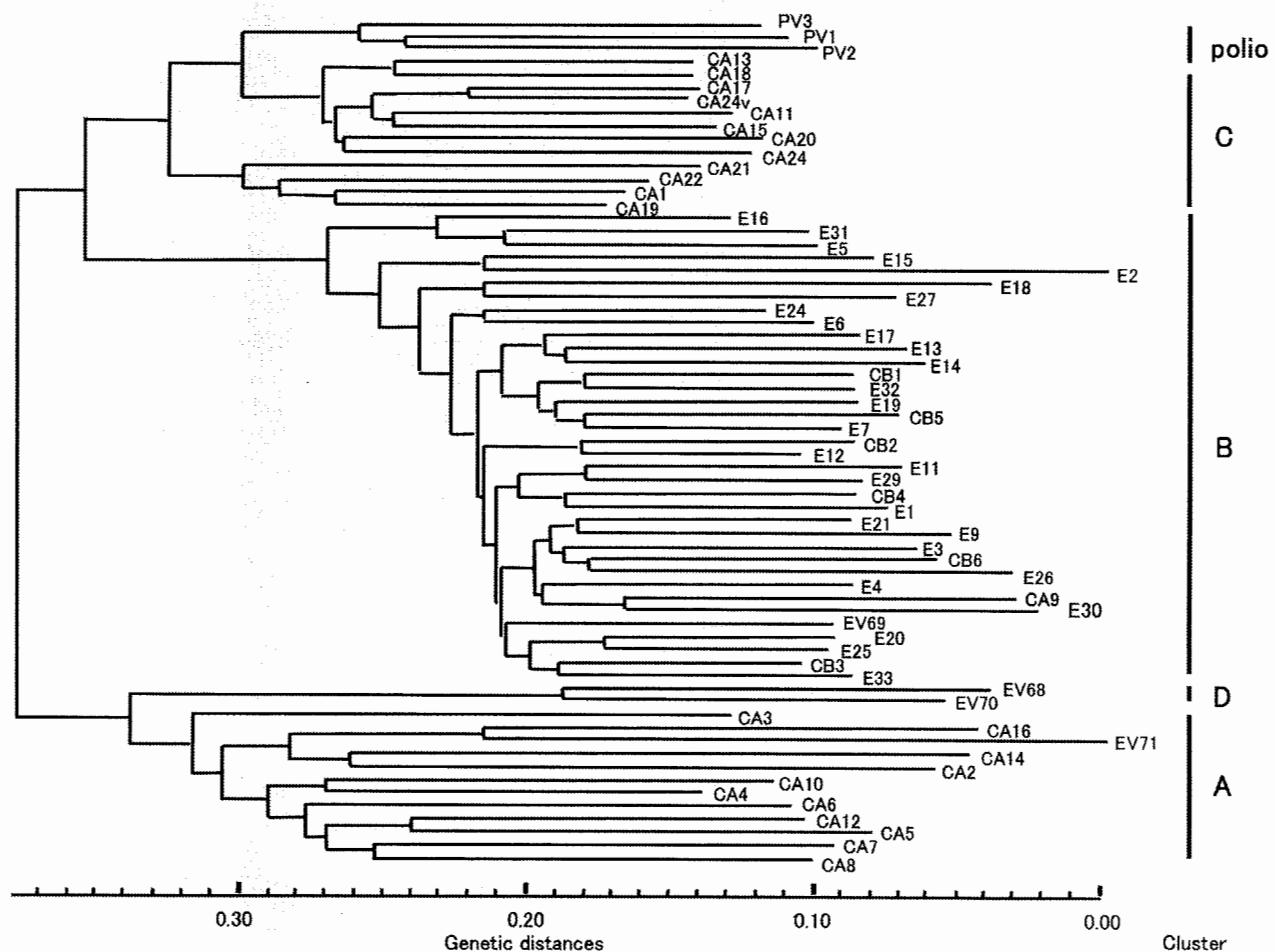
4. 遺伝子系統解析によるウイルス伝播の解析

エンテロウイルスの構造蛋白であるVP1やVP4遺伝子の系統解析により、エンテロウイルスを遺伝子型から分類することが出来る。たとえば、エンテロウイルス標準株64株のVP4領域の塩基配列を決定し系統解析する⁵⁾と、図4のような系統樹が作成される。これにより、エンテロウイルス属は遺伝学的距離から、A-D群とポリオウイルス群の5群に分類できる。近年無菌性髄膜炎から検出された主なエンテロウイルス（エコー6、7、9、11、13、30、コクサッキーB1-5、コクサッキーA⁹⁾を見ると、すべてB群に属していることが分かる。すなわち、これまでの血清型別では分からなかつたが、エンテロウイルスの中でも髄膜炎を来たしやすいエンテロウイルス遺伝子型がある。

エンテロウイルスを検出するためのプライマーをNCRとVP2領域に設定することにより、VP4領域を含む遺伝子の増幅が可能である。髄液検体か

ら直接PCR法により増幅されたVP4領域の塩基配列を決定し、エンテロウイルス標準株の塩基配列とともに系統解析すると、検出されたウイルス遺伝子の血清型（遺伝子型）の同定⁶⁾や同一遺伝子型における系統樹作成⁷⁾が可能になる。このような方法を用いて髄膜炎に関連した多数のエンテロウイルスを検討したところ、エコーワイルス13型は2000年から2002年の3年間に全世界に伝播して髄膜炎の世界的流行を起こしたことが証明された⁸⁾。また、わが国で分離されたエコーワイルス30型について系統解析をした結果、大きく4つのクラスターに分けられ、それぞれのクラスターは地域ごとではなく、年代により集積することが明らかになった⁹⁾。すなわち、エコーワイルス30型は、数年毎に大きな流行を繰り返しているが、ウイルスが地域に土着して感受性者が蓄積した時に大きな感染を引き起こすのではなく、新たな系統のウイルスが出現し、これが世界中に拡散して世界的な流行になることが証明された（図5）。

図4 遺伝子系統解析によるエンテロウイルスの血清（遺伝子）型別髄膜炎との関連の強いウイルスを太字で示した



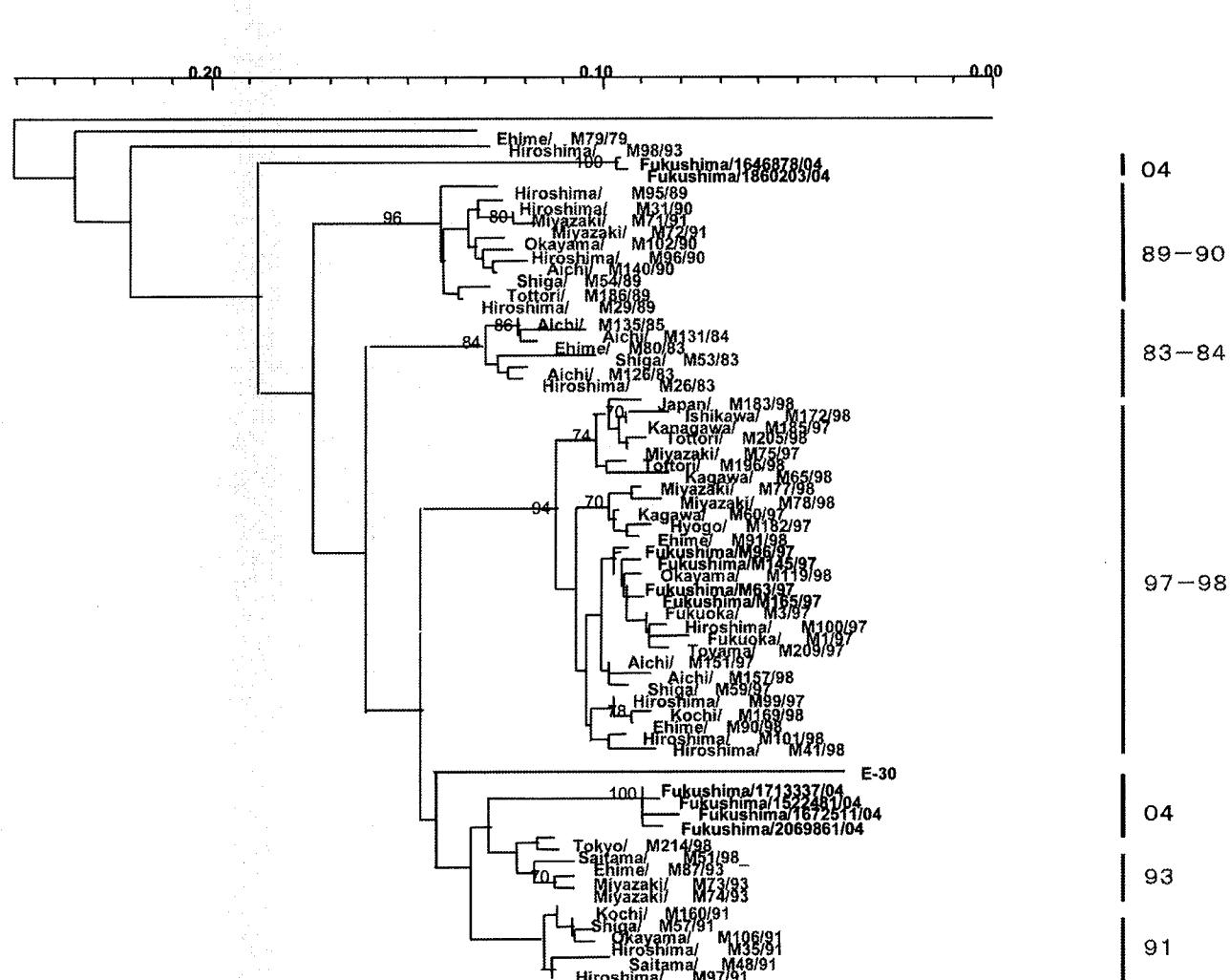
5. まとめ

無菌性髄膜炎の発生動向をみると、無菌性髄膜炎は年間を通してみられるが、年により差はあるものの初夏から秋にかけて増加する。我々は、PCR法を用いてエンテロウイルスやムンプスウイルスなどの神経系に親和性のあるウイルス遺伝子を積極的に検索した。その結果、無菌性髄膜炎患者の髄液のほとんど（90－95%）からウイルス遺伝子を検出することができた。ムンプスウイルスはほぼ年間を通して流行があり、エンテロウイルスは初夏から秋に

かけての流行を形成していた。また、検出されたウイルスのVP4領域の遺伝子塩基配列を決定し、これまで報告されているウイルスと併に遺伝子系統解析を行った結果、近年流行のみられるエコー30型は、系統の異なるウイルスが新たに出現し、世界中に拡散して髄膜炎の流行を引きおこすことが明らかになった。

すなわち、無菌性髄膜炎の病原診断には PCR 法が非常に有効であり、ウイルスの伝播を解析するには遺伝子系統解析が有効であった。

図5 国内で分離されたエコーウイルス30型のVP4領域による遺伝子系統解析



文 献

1. Zoll GJ, Melchers WJG, Kopecka H, et al. General primer-mediated polymerase chain reaction for detection of enterovirus: application for diagnostic routine and persistent infection. *J Clin Microbiol* 30:160-165, 1992.
2. Hosoya M, Honzumi K, Suzuki H. Detection of enterovirus by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid of children with transient neurologic complications associated with acute febrile illness. *J Infect Dis* 175:700-703, 1997.
3. Hosoya M, Honzumi K, Sato M, et al. Application of PCR for various neurotropic viruses on the diagnosis of viral meningitis. *J Clin Virol*, 11:117-124, 1998.
4. Sato M, Hosoya M, Honzumi K, et al. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. *Pediatrics* 112:1103-1107, 2003.
5. Ishiko H, Shimada Y, Yanahara M et al. Molecular diagnosis of human enteroviruses by phylogeny-based classification by use of VP4 sequence. *J Infect Dis* 185:744-754, 2002.
6. Hosoya M, Sato M, Honzumi K, et al. Association of nonpolio enteroviral infection in the central nervous system of children with febrile seizures. *Pediatrics* 107:e12, 2001.
7. Hosoya M, Kawasaki Y, Sato M, et al. Genetic diversity of enterovirus 71 associated with hand, foot and mouth disease epidemics in Japan from 1983 to 2003. *Pediatr Infect Dis J*, 25:691-694, 2006.
8. Onishi N, Hosoya M, Sato K, et al. First report of an outbreak of aseptic meningitis caused by echovirus type 13 in Japan. *Pediatrics International*, 45:494-496, 2003.
9. 武田良淳、根本健二、松本歩美 他. 2004年に福島県県南地域で流行したエコーウィルス30型による無菌性髄膜炎の小児例におけるウイルス学的検討 感染症学会誌 82: 177 – 181, 2008.

シンポジウム 1

プリオント病と遺伝子異常

水澤 英洋

[要旨] ヒトプリオント病の77%は孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)であるが、プリオント蛋白遺伝子のコドン129番のメチオニン(M)とバリン(V)の多型は臨床症候にも大きな影響をもつ。遺伝性のものは約17%で、主に家族性CJD、Gerstmann-Straussler-Schainer病、家族性致死性不眠症の3つの病型を呈する。非常に多くの変異が知られているが、本邦ではV180I、E200、P102L、M232Rで大部分を占め、180番、232番の変異は本邦特有であり、孤発例として発症する。129番の多型や変異のパターンは欧米と大きく異なり人種差が大きい。今後のプリオント蛋白遺伝子と遺伝性プリオント病の研究が、プリオント病全体の発症機序の解明や治療法の開発にも貢献するものと期待される。

Key words : prion disease (プリオント病)

familial Creutzfeldt-Jakob disease (家族性クロイツフェルト・ヤコブ病)

Gerstmann-Straussler-Schainer disease (ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病)

familial fatal insomnia (家族性致死性不眠症)

codon 129 polymorphism (コドン129多型)

はじめに

プリオント病とは、本来は正常に存在するプリオント蛋白が感染性をもつ異常型に変換し中枢神経系に蓄積して神経機能を障害すると考えられている致死性疾患である。^{1,2)} 最も重要な特徴は、異常プリオント蛋白そのものが感染因子であると考えられており、プリオントとはその蛋白性感染粒子を意味する造語である。次に、人獣共通感染症であり、ヒトのCJDの他、牛の牛海綿状脳症、羊のスクレーピー、鹿の慢性消耗性疾患など多くの動物種で知られており、変異型Creutzfeldt-Jakob病(CJD)は牛海綿状脳症の罹患牛からヒトへの感染と考えられている。さらに、プリオント蛋白遺伝子変異による遺伝性疾患としての側面も有する。ヒトのプリオント病は、その成因により原因不明の特発性(孤発性CJD)、感染源が明らかに獲得性(感染性)、プリオント蛋白遺伝子の変異による遺伝性の3つに大別される。特発性プリオント病は孤発性Creutzfeldt-Jakob病(孤発性CJD)であ

り、大部分を占める古典型の他に、まれに睡眠障害などの自律神経障害の目立つ視床型、認知症が主体の皮質型、あるいは失調型などの病型がある。獲得性プリオント病には、パプアニューギニアのクールー(Kuru)、硬膜移植後CJDや下垂体製剤投与後CJDなどの医原性CJD、牛海綿状脳症罹患牛からヒトへの感染と思われる変異型CJD(vCJD)が含まれる。

遺伝性プリオント病は、その臨床像から孤発性CJD類似の家族性CJD(fCJD)、小脳失調症や痙攣性対麻痺を呈するGerstmann-Straussler-Schainer病(GSS)、家族性致死性不眠症(familial fatal insomnia: FFI)の三つに大別される。厚生労働省研究班の調査によれば、わが国では2008年8月現在、1129例がプリオント病と認定されており、その内訳は特発性77.0%、遺伝性16.5%、感染性6.3%である。感染性の殆どを占める硬膜移植後CJDの新規発症が減少し、遺伝子検索率が向上していることから遺伝性プリオント病の割合は年々増加している。³⁾

プリオント蛋白遺伝子と孤発性 CJD

ヒトプリオント蛋白は253アミノ酸からなる小さな蛋白で51～91番に8アミノ酸から成るリピート構造、129番にメチオニン(M)とバリン(V)の多型、181番と197番に糖鎖の結合、179番と214番がSS結合、219番にグルタミン酸(E)とリジン(K)の多型、231番にGPIアンカーの結合などが判明している(図1)。129番の多型は人種差が大きく、日本人ではMM(92%)、MV(8%)と殆どがMを持つのに対して、英国ではMM(37%)、MV(51%)、VV(12%)とVを持つ人もかなり多い。また、異常プリオント蛋白はプロテアーゼ抵抗性で、その処理後の

ウエスタンプロットでは無糖鎖で21kdの1型と19kdの2型に大別される。孤発性CJDは、129番の多型と蛋白型との組み合わせで、MM1、MV1、MM2、MV2、VV1、VV2と分類されるが、⁴⁾それぞれ臨床症候と検査所見に特徴があり、⁵⁾正常多型が臨床症候に大きく影響することがわかる(表1)。

例えば、ヒトプリオント病のプロトタイプである古典型孤発性CJDは、MM1、MV1であり、60歳代後半の発症で、当初は視覚異常や不定愁訴のような訴えから急速に進行する認知症、運動失調、ミオクローヌスを呈しパーキンソニズムや錐体路徵候も加わり、数ヶ月位で無動性無言となり、やがて屈曲拘縮から肺炎等の感染症で死亡することが多い。また、

表1 孤発性CJDのPrP^{SC}蛋白型と臨床病型

臨床型	発症年齢	進行経過	ミオ クロ ーヌス	PSD	14-3-3	tau	MRI- DWI 高信号	PrP ^{SC}	その他
MM1	古典型 60代	亜急性	+	+	+	+	+	シナプス型	
MV1	古典型 60代	亜急性	+	+	+	+	+	シナプス型	
MM2th	視床型 50代	緩徐	-	-	-	-	-	(シナプス型) SPECT	
MM2c	皮質型 60代	亜急性	+	まれ	(+)	(+)	+	(シナプス型)	
MV2	失調型 60代	緩徐	+	まれ	まれ	(+)	+th	ブラーク型	
VV2	失調型 60代	緩徐	まれ	まれ	(+)	(+)	+th	ブラーク型	
VV1	皮質型 40代	緩徐	-	-	(+)	(+)	+	シナプス型	
PSPr*	皮質型 62(48- 71)	20(10-60)	-	-	-	?	-	小ブラーク 失調	

* PSPr: Protease-sensitive prionopathy

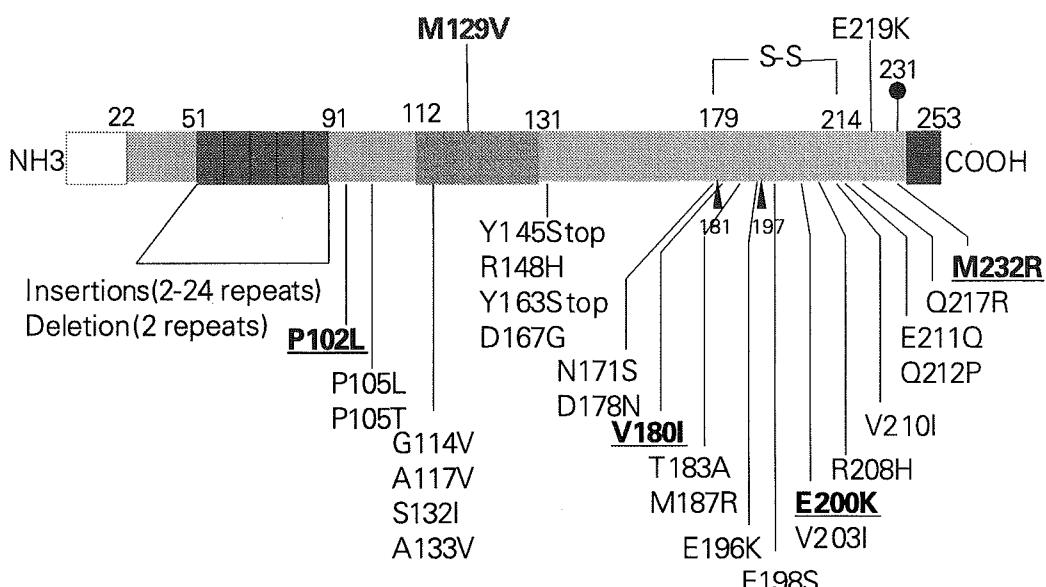


図1 プリオント蛋白分子のシェーマ上側は正常多型、下側は病的変異を表す。

MRI 拡散強調画像での大脳皮質や基底核の高信号、脳波の周期性同期性放電、髄液の 14-3-3 蛋白・タウ蛋白高値といった特徴的臨床像からその診断は難しくはない。一方、MM2 視床型と呼ばれる病型は、遺伝性の家族性致死性不眠症 (D178N-129M) に類似し、やや若く発症し、経過がやや長く、PSD、MRI-DWI 高信号、髄液の 14-3-3 蛋白・タウ蛋白高値などの特徴的所見がみられないなどの非典型的特徴を呈する。SPECT で視床の血流低下を示すことが診断上有用である。嘗ての視床変性症に相当すると思われている。MM2 には皮質型と呼ばれる認知症が目立つ病型もあり、MV2、VV2 は小脳失調症が目立ち、VV1 は認知症を示す。これらの非典型的症例は MRI-DWI 高信号、髄液の 14-3-3 蛋白・タウ蛋白高値のいずれかあるいは両者が陽性になることで確認できる。表には孤発性 CJD の蛋白型と臨床的特徴のリストを示す。最下段のプロテアーゼ感受性プリオントリオニン症 (protease-sensitive prionopathy) は、蓄積する異常プリオントリオニン蛋白がプロテアーゼに感受性がある新しいタイプの一群として、報告されたものである。⁶⁾ 129 の多型は VV である。

遺伝性プリオントリオニン症

遺伝性プリオントリオニン症の原因として、これまで 30 以上の多くの変異が知られているが^{7,8)} (表 2)、わが国では 182 例中、V180I(73 例、fCJD)、P102L(30 例、GSS)、E200K(31 例、fCJD)、M232R(28 例、fCJD) V180I+M232R(1 例) の頻度が高く、他は

P105L(4 例、GSS)、D178N(3 例 FFI、1 例 fCJD)、L108F(1 例、GSS)、V203I(2 例、fCJD)、R208H(1 例、fCJD)、Insertion(3 例)、その他(4 例)などかなり希である(図 2)。一方、欧州では E200K、V210I、D178N が多く人種差が顕著であることがわかる。遺伝性プリオントリオニン病の臨床的特徴のひとつは、fCJD とは呼ばれても孤発性古典型 CJD と比べると、やや非典型的な症候を示す場合が多いことである。

例えば、日本に特有で非常に多い V180I は、物忘れで発症しやや緩徐進行性で、PSDがないことも多い点で非典型的で、孤発性で発症することからもアルツハイマー病と間違えやすい。ただ、この場合は髄液検査や MRI 所見で特徴的所見が得られることが多い(図 3)。E200K は、日欧で共通して多く比較的古典型 CJD に近い病像を呈するが、まれに FFI 様の症候を示すこともある。M232R は日本に特異的で、180 番と同様に孤発性で発症し、古典型孤発性 CJD の病型の他に、緩徐進行性で PSD を認めない病型も存在する。やはり、MRI-DWI での大脳皮質の高信号が診断の助けになる。GSS の原家系の変異である P102L では、初期には運動失調症しか認められず、経過も数年と長いため、まさに優性遺伝性脊髄小脳変性症の病像であり、MRI や脳波も異常なく臨床症候だけでは鑑別は困難である。⁹⁾ D178N はこの変異が 129 番の多型の M と同じ染色体上にある場合には FFI の病型になり、V の染色体上にあるときは CJD の病型になることが知られている。

最近、遺伝子診断と剖検にて FFI と確定した症例の母親が、嘗て著者が 20 年以上前に病理学的検

表 2 遺伝性プリオントリオニン症の主な臨床病型と遺伝子変異

- (1) 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 (家族性 CJD)
R148H, Q160stop, D178N-129V, V180I (長期、低浸透率、日本特有), T183A (経過 2-9 年), T188A (高齢発症), T193I, E196K, E200K-129M, E200K-129V, V203I, R208H, V210I (低浸透率), E211Q, M232R, Codon 51-91 ins
- (2) ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病 (GSS)
P102L (失調、経過約 5 年), P105L (痙攣性麻痺、経過 7-11 年, NFT), G114V (若年発症、痴呆、経過 14 年), A117V (経過 1-11 年), G131V, M187R, H187R (経過 8-12 年, curlyPrP), F198S (経過 3-11 年, NFT), D202N, Q212P, Q217R (経過 4 年以上, NFT), Codon 51-91 ins
- (3) 致死性家族性不眠症 (FFI)
D178N-129M
- (4) その他
Y145stop (認知症、脳血管の PrP アミロイド、経過 21 年)

索を行い亜急性海綿状脳症と診断していた症例であることが判明した。すなわち、同一家系内であっても臨床病理像が非常に異なることがありうることを示している。さらに、コドン 51 ~ 91 のオクタペチド・リピート配列における 1 ~ 9 リピート（8 ~ 72 アミノ酸、24 ~ 216 塩基対）の挿入変異は、古典型 CJD 類似例から、より非典型的な長期経過例まで多彩な病像を示すことがある。自験例の 144 塩基（5 リピート、48 アミノ酸）の挿入変異例は、

母と弟に精神疾患の家族歴を有し、33 歳時に仕事の約束を忘れたり、職場での行動異常にて発症、2 年後には書字・構音障害が出現、記憶障害が進行し、4 年後には半年で 3 回の交通事故を起こすも相手を確認せず帰宅するなどの異常行動も出現し入院となつた。入院時は、高次機能障害 (WAIS-R IQ66、保続、失書、錯書、構成失行、視空間失認) 以外には、ごく軽度の構音障害とやや開脚步行が疑われる程度であり継足歩行も可能であった。検査では、NSE

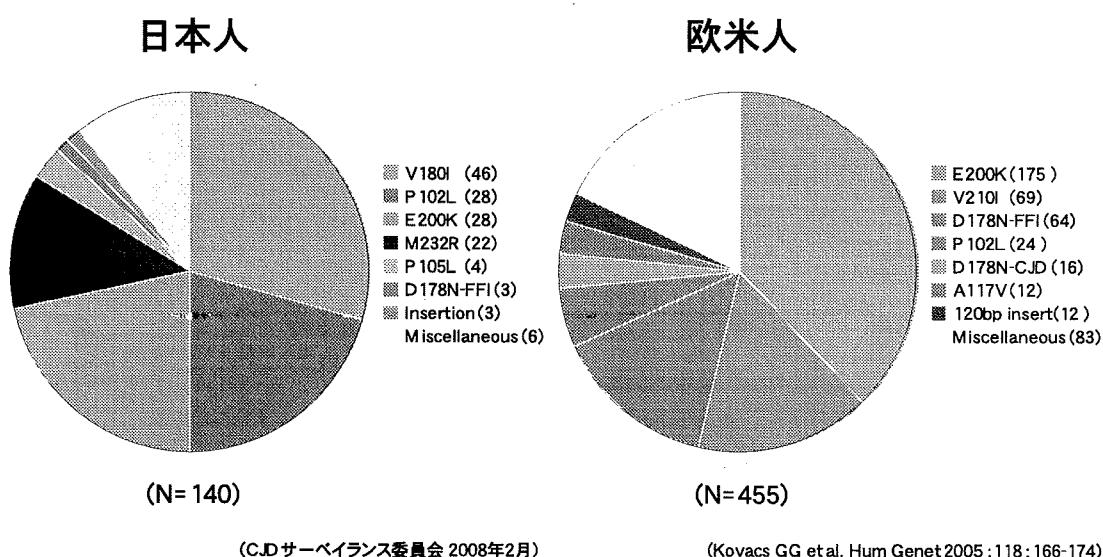


図 2 日本人と欧米人における遺伝性プリオント病の比較 E200K が多いことのみ共通しているが、他は頻度が大きく異なる。

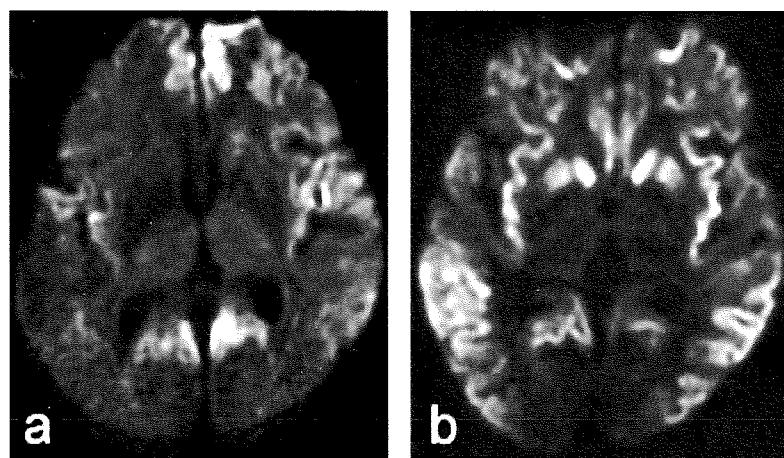


図 3 V180I 変異による 79 歳女性例の脳 MRI-DWI

- a : HDSR24 点の認知症を呈する発症時期に、すでに帯状回や島回に高信号域が見られる。
- b : 約 8 ヶ月後、発語は減少するもまだ笑い声はあり簡単な言語命令にも従うことができる状態で、高信号域はさらに拡大している。

は正常、脳波でびまん性徐波のみでPSDなく、MRIは大脳、小脳の軽度萎縮のみであった。近医に転院後、認知症、歩行失調が進行し、窒息により41歳で死亡した（全経過 約6.5年）。当初、家族性アルツハイマー病と診断していたが、途中から歩行失調が明らかとなり、同胞例の遺伝子検査から本症と診断され剖検にて確定された（図4）。

プリオント病における遺伝子所見と診療のポイント

以上のプリオント病における遺伝子所見についてまとめると、1)孤発例でも遺伝子多型が臨床症候に大きく影響する、2)正常の遺伝子多型は人種差が大きい、3)遺伝子変異の内容は人種差が大きい、4)本邦の遺伝性プリオント病では家族性がなく孤発性のことが多い、5)同じ遺伝子変異でも臨床症候は大きく異なることがある、6)同じ家系内でも臨床症候が大きく異なることがある、ということができる。したがって、プリオント病の診療にあたっては、まず古典型孤発性CJDの臨床像・検査所見を熟知するとともに、非典型的病像を示す症例の存在に留意することが大切である。具体的には、MRI、脳波、髄液、あるいはSPECT検査を行うと共に、孤発性であってもプリオント蛋白遺伝子検査を行うことが必要である。そして、原因不明の認知症、運動失調、痙攣性対麻痺、ミオクローヌス、精神症候、意識障害（無動性無言）などでは、必ずプリオント病をも考慮して

この診断過程を遂行することが重要である。孤発性CJDと思って遺伝子検査をした結果、変異が判明し遺伝性CJDと告知せざるを得なくなるときがある。歯科治療、外科治療、結婚、妊娠、出産など様々な折々に患者とその家族をサポートして相談に乗ったり、遺伝外来にてチームで対応したりする必要がある。

遺伝性プリオント病は、他の遺伝性疾患と同様にプリオント蛋白遺伝子の通常の変異にて確実に発症することがわかっており、適切な動物モデルを造ることができれば、プリオント病そのものの発症機序の解明に役立つと思われる。また、遺伝性プリオント病には、急速に進行してなくなってしまう古典型CJDに比べ経過の長いものが多く、治療を試みるにはより適している。今後、プリオント蛋白遺伝子ならびに遺伝性プリオント病の研究が、プリオント病全体の克服に大きく貢献することが期待される。

謝 辞

本講演に関して、プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班とそのサーベイランス委員会の関係者、とくに遺伝子検査を行っていただいている東北大学大学院CJD早期診断・治療法開発分野の北本哲之教授に深謝する。

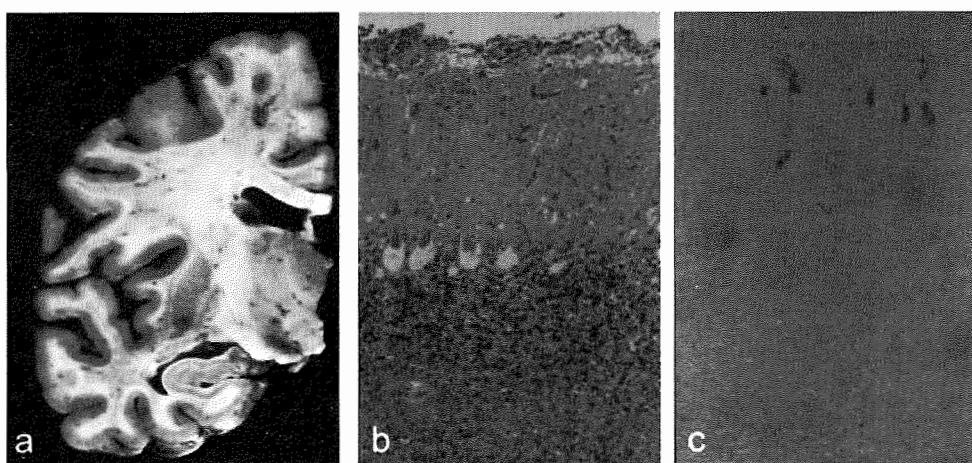


図4 144塩基対挿入変異症例の病理所見

- a: 6.5年という長い経過にもかかわらず肉眼的には萎縮が殆ど見られない。
- b: 小脳のプルキンエ細胞周囲のスペースと分子層にかけての海綿状変化が見られる（HE染色）。
- c: 分子層に斑～帯状の異常プリオント蛋白の沈着がみられる（プリオント蛋白免疫染色）。

文 献

1. 山内一也、立石潤、監修:スローウイルス感染と
プリオン. 近代出版、東京、1995
2. 日詰正樹、水澤英洋:プリオン病.疾患概念の確
立. 日本臨床 65:1373-1378, 2007
3. 中村好一、渡邊至、山田正仁、水澤英洋:プリ
オニ病の疫学:本邦と世界の状況. 厚生労働省
難治性疾患克服研究事業、プリオン病及び遅発
性ウイルス感染に関する調査研究班. 平成19
年度報告書. 厚生労働省、2008、p295-299
4. Parchi P, et al:Classification of sporadic
Creutzfeldt-Yakob disease based on
molecular and phenotypic analysis of 300
subjects. Ann Neurol 46:224-233, 1999.
5. 佐藤克也、調漸、江口克巳:プリオン病.孤発性
プリオン病(孤発性古典型CJD、視床型CJD、
MM2皮質型CJD). 日本臨床 65:1423-1432,
2007
6. Gambetti P, Dong Z, Yuan J, et al: A novel
human disease with abnormal prion
protein sensitive to protease. Ann Neurol
63:697-708, 2008
7. 山田正仁:プリオン蛋白遺伝子変異と臨床型.
神經進歩 47:73-89, 2003
8. Gambetti P, et al: Sporadic and familial
CJD: classification and characterization. Br
Med Bull 66:213-239, 2003
9. Arata H, et al: Early clinical signs and imaging
findings in gerstmann-Straussler -Schinker
syndrome (PrP P102L). Neurology 66:1672-1678,
2006

シンポジウム 1

感染症診療における医師と検査技師の連携～これからの微生物検査～**熊坂 一成**

[要旨] 感染症診療は、医師と検査技師の協力が必要であることは繰り返し強調されてきた。しかし、感染症専門医の育成は米国に比べて格段に遅れ、臨床検査専門医の数はさらに少ない。これらの専門医の育成が遅れた理由はいくつもあり、複雑に絡み合っているが、主に医学教育システムと医療制度に問題がある。臨床医学も臓器別分化が進み、それに応じた研究、診療体制がとられてきた。その結果、大学内では臓器横断的、総合的な診療部門は非専門的とみなされ、時に誰でもできる業務と誤解されやすいため、臨床的に幅広い知識と技術を持った優れた人材を育成することが困難であった。医療崩壊が進む中で、中央診療部門での人材枯渇、劣悪な状況は現在も続いている。

Key words : Residency training 専門研修医トレーニング

Clinical microbiology 臨床微生物学

Medical education 医学教育

Clinical pathologist 臨床検査医

Communication コミュニケーション

「はじめに」

感染症診療は、医師と検査技師の協力が必要であることは、感染症学関連の学会のシンポジウムなどで、繰り返し強調されてきた。しかし、感染症専門医の育成は米国に比べて格段に遅れ、感染症検査に精通する臨床検査専門医の数はさらに少ない。感染症専門医や臨床検査専門医の育成が遅れた理由はいくつもあり、複雑に絡み合っているが、主に医学教育システムと医療制度に問題がある。わが国では、基礎医学と臨床医学の間に大きな溝があるので、患者中心の医療を理念とし、基礎と臨床との密接な関連を意識した教育が十分になされていたとは思えない。

20 数年前、「良き臨床医」の育成を理念とする日本大学における「臨床生物学」の教育の充実ついで、「免疫学／微生物学講座」の主任教授にお願いをしたことがある。彼の回答は「臨床生物学、そんなものはとっくの昔にあなた方にくれてやった」

であった。私は、この教授を尊敬していただけに、あっけにとられた。彼は少し酔っていたが悪気は全く感じられなかった。私は、この基礎医学者から「臨床生物学」を譲り受けた覚えは無かったが、誰かがこの学問分野を担当しなければならないことを強く自覚し、その場所を「臨床検査医学」に求めた。

**「わが国の臨床検査医学がおかれた困難な状況
と臨床生物学の勃興」**

臨床医学もひたすら臓器別分化が進み、それに応じた研究、診療体制がとられてきた。その結果、大学内では臓器横断的、総合的な診療部門は非専門的とみなされ、時に誰でもできる業務と誤解されやすいため、臨床的に幅広い知識と技術を持った優れた人材を育成することが困難であった。われわれは、そのような状況の中で、たとえ臨床検査医学教室(旧臨床病理学講座)員の人数は少なくとも、わが国における臨床検査医学の王道を開拓するパイオニアとし

ての自負をもち、¹⁾米国UCSF、Laboratory Medicine の Rotation 研修制度を参考に²⁾、医学部卒前・卒後教育、正統な臨床検査専門医の育成そして臨床検査医学科に特化した診療を全うしてきた。³⁻⁸⁾ このわれわれの努力と実績は、日本臨床検査医学会の良識ある理事・評議員の皆様には強く支持されている。しかし、昨今の医療崩壊の中で、ことに中央診療部門での人材枯渇、劣悪な状況は急速に悪化している。⁸⁾

一方、細菌学講座・微生物学講座のスタッフは、かつては中央検査室の細菌検査担当技師からの質問・疑問に応じ適切な指導ができる実力があった。しかし、わが国においては、この講座の大多数の研究者の学問的興味は 20 数年よりも前に病原細菌よりもウイルスと免疫学に移り、現在は遺伝子を中心である。その結果、日常の臨床検査や病院感染に対応できる細菌学教室は極めて限られている。臨床微生物学を必須科目として臨床検査室での実務研修を義務づけている、わが国唯一の臨床検査の専門医である日本臨床検査医学会（旧 日本臨床病理学会）認定の臨床検査専門医の絶対数も不足している。必然的に、臨床微生物学の造詣のある指導医が不在の検査施設が大部分であり、臨床検査技師が十分な研修・指導を受けないまま臨床的なコンサルテーションに応ぜざるを得ない状況がある。さらに、わが国の低医療費政策の中で医療崩壊が進み、検査室のプランチ化や FMS (Facility Management Service) の導入の嵐が、全国の病院検査室を直撃している。ことに細菌検査室を閉鎖し外注する方向での流れがある。しかし、外注先の民間検査センターの細菌検査の精度管理状況にも問題が多いことを、われわれは繰り返し指摘し関連の学会に報告をしてきた。⁹⁻¹¹⁾ しかし、微生物検査の外注化に対する医師の反対はあまりない。これが微生物検査に対する我が国的一般的な医師の評価であり、抗菌薬は医師であれば誰でも処方できるし、臨床検査も自由に使用できることによる誤解であろう。

このような歴史的状況で発足した「日本臨床微生物学会」は、平成 21 年に創立 20 周年を迎えた。この学会が中心になり、日本臨床検査技師会、日本臨床検査医学会、日本臨床検査同学院の四者（平成 21 年に、日本感染症学会も加入）で構成する認定臨床微生物臨床検査技師制度協議会による認定臨床微生物検査技師の認定が平成 13 年度から開始された。今後、認定臨床微生物検査技師に期待される役割は大きい。

「米国感染症学会は臨床検査の外注化を阻止した」

米国においても、診療報酬の包括化が広まるにつれて院内検査室の財源は減少し、結果として検査室の統合や外注化が進み、検査技師数を減らそうという動きがみられた。しかし、米国感染症学会 (IDSA: the Infectious Diseases Society of America) は、2001 年に臨床微生物検査室の外注化に関して公式声明 (Policy statement) を発表し、全ての医療施設がハイクオリティーの臨床微生物検査室を各施設内に構築することを支持している¹²⁾。彼らは、微生物検査室は、感染症の有効な治療、個々の施設での感染制御計画、地域での抗菌薬耐性率調査やバイオテロリズム対策、そして感染症専門医の育成に必要であり、もし微生物検査が外注化された場合、検体輸送、検査室と医療従事者の連携、およびタイムリーな結果報告に問題が生じるであろうと述べている。この声明と同時に、Peterson らは微生物検査を外注化する意義としては、1) コストの削減 2) 分離頻度の低い微生物の正確な同定 3) 検査項目の拡充 4) 検査法の標準化 5) 教育に充てる費用の増加、を挙げている。¹³⁾ 一方、外注化の欠点としては、1) 臨床家と検査室のコミュニケーションの低下 2) 迅速な検体輸送が困難 3) 結果報告を施設毎の要求に合わせる労力 4) 微生物検査に不慣れな検査技師が鏡検する Gram 染色結果の不確実性 5) 感染制御担当者と検査室のコミュニケーションの低下による感染制御サービスの不全を挙げている。¹³⁾

この声明の後も、Procop らは、基本的な検査、特に直接検体から行う微生物検査 (Gram 染色など) については外注化すべきではないとし、今後は医学生や医師の教育における院内微生物検査室の必要性についても明確に示さるべきであると述べている。¹⁴⁾

「米国微生物学会発行の、Manual of Clinical Microbiology から解ること」

さらに、米国微生物学会 (American Society for Microbiology) は、Manual of Clinical Microbiology の中で、院外の微生物検査室は、珍しい病原体の同定や診療所における微生物検査に関しては重要な役割を果たしているが、病院の場合、微生物検査室は中央検査室の一部門として存在すべきであり、このことは適切な人員数の確保と正しい検体処理に重要であること、また検査の誤りを減ら

し、検査の有用性を高めるために重要であるとしている。¹⁵⁾ 同時に、微生物検査を「外注化」することの欠点について以下の7つの問題点を挙げている。¹⁵⁾

- (1) 検体処理が遅延し、微生物検出率の低下および結果報告の遅延がおこる。
- (2) 臨床医と微生物学専門家の連携が減少する。とくに、臨床医が検体の採取や処理に注意を払わない場合には、検査結果の解釈に直接影響を与える。
- (3) 検査室内の他部門、特に検体受付および処理部門との連携が失われ、検体の不適切な処理および検査の誤りがおこる。
- (4) 検査室内の他部門で働く検査技師との連携がなくなり、不足する臨床情報等を互いに補充しあうことが出来なくなる。
- (5) 適切かつ迅速な検体輸送にかかる費用など、外注化にともない新たなコストや問題点が増加する。
- (6) 時間外に臨床医が細菌検査室を訪ねることができない。
- (7) 臨床微生物学の専門家、感染症科の医師、その他の医療従事者の研修が不十分となる。

「わが国の院内検査室の意義について、改めて考える」

上原は、さらに多くの院内細菌検査室の意義に関する論文をレビューして以下の結論を述べている。¹⁶⁾

- 院内細菌検査室は、検体輸送が検査に及ぼす影響が少なく、また検査室と臨床家の密接な関係を保つのに有用である。
- 結果として、感染症の診療、感染症専門家の教育、感染制御に役立つと考えられる。
- 一方で、主にコスト削減の目的で外部検査施設に委託されやすい部署である。
- 現在、院内細菌検査室の意義に関する有用なエビデンスはなく、今後、多施設間での検討が必要である。

いずれも妥当な結論であるが、エビデンスの高い結果を得ることができる研究デザインをすることは、かなり困難であろう。

医療経済の視点がより厳しく問われる今日であるが、日本臨床検査医学会は、学会誌「臨床病理」に「トピックス：委託か院内か？ 検査外注の分岐点と

品質保証」を取り上げ、検査室で必要な経営・会計や臨床検査部門のコスト分析などの論文を掲載した。^{17, 18)}

また、日本臨床微生物学会は、シンポジウムで「検査室をつぶすな！」検査室がないとなぜ困る？を開催した。¹⁹⁾

しかし、日本のほとんどの中小規模の病院には、もともと微生物検査室は無く、診療所での感染症治療では登録衛生検査所（検査センター）を利用せざるをえない。病院検査室と検査センターの役割分担も緊急かつ重要な課題である。この際、大切な事はどうすれば微生物検査室が生き残れるのかではなく、本当に患者中心の医療に役立つための微生物検査とは何かを追求する中から活路を見出すべきである。

このような経過を踏まえて、熊坂は学術雑誌「モダンメディア」に臨床微生物検査の現状分析と将来展望－患者さん中心の医療を実現するためにーのシリーズを企画し、²⁰⁾ 現在、多くの識者の協力を得て優れた総説を掲載中である。個々の論文の紹介は紙面の都合で紹介できないが http://www.eiken.co.jp/modern_media/index.html から全文ダウンロードが可能であるので、参考にしていただきたい。

「私の主張は30年来、変わらない」

- ① 臨床検査技師は中央検査部に臨床医が気楽に入りやすいように開放をして欲しい。
- ② もっと臨床医と検査技師のコミュニケーションが必要である。臨床と検査室を繋ぐ役割を担うのが、臨床検査専門医である。
- ③ 医療面接と身体所見のみから適切な鑑別診断ができる医師は検査の有効利用はできない。
- ④ ことに臨床微生物検査では、適切に採取された検体がタイミング良く提出されなければ意味がない。
- ⑤ その際、グラム染色ができる検体は是非、グラム染色をする。その上で、適切な抗菌薬を選択しよう。
- ⑥ 適切な診断ができない医師に適切な治療ができるはずはない。
- ⑦ 365日オープンしている細菌検査室が患者さんのために必要である。

私の主張は30年間、変わらない。ことに迅速な診断と救急処置を必要とする神経系感染症の診療では、上記の原則の全てが当てはまる。

私のこの主張は、近年、米国での感染症の臨床

研修を終えて帰国された新進気鋭の医師達の意見と合い通じる部分が多い。その中の一人である大曲によると、²¹⁾ 米国のあり方から学べるのは ① 検査業務が効率化されて、より臨床に即した情報を発信できるよう特化されており、②その情報が臨床側でうまく生かされているという点である。これをおこなうのはやはり微生物検査室と感染症科医師や感染対策担当者などの院内各部門との密なコミュニケーション・共同・協力が十分になされているからであろう。同じ検査の結果一つ取ってみても、臨床や院内感染対策の場での生かされたが違うという印象がある。臨床に即した情報を検査室が返し、検査情報を中心に臨床各部門が密にコミュニケーションをとること、これは日本が学べることである。²¹⁾

翻って日本は本来集団での共同ということに伝統的に非常に慣れている。これは仕組みさえ作れば感染症診療・微生物検査体制もうまくまわることを示唆している。²¹⁾ 日本では米国と比して職業倫理が高い。皆勤勉であるし、よりよい質の高い仕事をしたいとの共通の認識がある。このメンタリティーは強みである。しかも日本では感染症に関する問題意識・関心が高まっている。²¹⁾ これは追い風である。

また医師研修制度の改革でいわゆる初期研修制度が導入され、医師は最初の2年間にスーパーローテート方式で臨床各科の広い経験を積むことが可能となった。感染症を診るうえでは臓器横断的なものの見方が重要なのであるが、初期研修はその点で非常に有用である。²¹⁾ 加えて臨床感染症そのものへの関心が高まっていることもあり、初期研修医の教育でグラム染色が重視されるようになるなど好ましい変化が起こってきている。²¹⁾ しかし平成21年に見直しされた臨床研修制度は、大学病院の医師派遣機能を復活させることが目的であろうが、運用方法を誤れば国民が求める医療の歴史的流れに逆行することにもなりかねないことを強く危惧する。

「まとめに代えてー 我が国の臨床検査医制度の行く末は」

我が国には臨床検査医制度がある。²²⁾ しかし、この専門医制度が定着するか否かの展望は不透明である。時代とともに、臨床検査医に要求される役割は変化する。既に10年前から、米国では臨床検査学の主任教授の資格として研究業績だけでなく、検査部におけるリーダーシップ、財務と人事マネジメント能力、教育技術、情報学に関する素養が

要求されている。²³⁾ そして日米ともに、臨床検査専門医資格のない医師が臨床検査医学の主任教授になることを決して容認してはいない。^{23, 24)}

すなわち臨床検査医学分野での専門医資格のある優れた指導医の確保と後継者の育成がもっとも重要かつ緊急の問題である。

昨年、全国医学部長病院長会議と臨床研修協議会が共同で実施した、「臨床研修にかかる現場の医学生、研修医、指導医等の意識を把握するため、約17,000人を対象としたアンケート調査は、医学部生の4,003名、初期研修医の1,221名から回答を得ることができた。²⁵⁾ この結果、若い医師が「医師不足」や「過重労働」といわれている診療科を避ける傾向にあることが明らかになった。現時点で、臨床検査医学に将来従事することを希望する医学生および研修医は0名／5,224名である。ちなみに、病理診断科は前者で21名(0.5%)、後者で7名(0.6%)、感染症内科は、10名(0.2%)、6名(0.5%)であった。²⁵⁾ 我々は、この茨の道が続く現実の中で、次世代の臨床検査専門医を育成していかなければならない。

一方、我々がモデルにしてきたUCSF、Laboratory Medicineでは、この広範な各分野を網羅する18名のChair & Directors(MD)、11名のSupervisors(Medical technologists)、さらにMolecular DiagnosisとCytogeneticsにはMDではなく、2名のPhDが配置されている。²⁶⁾ この豊富なスタッフに支えられて、全米の名門医科大学を卒業した22名のResidentsが4年間ないしは2年間のコースで研修中である。²⁶⁾ この20数年間、この分野での教育と診療については米国との差が開くばかりである。

この際は、日本大学病院から他の医療施設に移って活躍中の臨床検査専門医がそれぞれの施設で、その施設にあった形で種を蒔き、正統な資格を引き継げる次世代の臨床検査医を育成できることを期待したい。

「身はたとひ武藏の野辺に朽ちぬとも留め置かまし
大和魂」²⁷⁾

文 献

- 1) 土屋俊夫：医学教育における臨床病理学－専門課程における臨床病理学、日本の臨床病理学20年、わが国の臨床病理学－その現状と将来－、小酒井 望編、宇宙堂八木書店、東京、1971、pp25-38

- 2) 熊坂一成：米国における臨床病理医(臨床検査医)の卒後研修制度—U.C.S.F. Residents' Rotation Handbook の紹介を中心に、*Laboratory and Clinical Practice* 3 : 10-36, 1985.
- 3) 熊坂一成：次世代の検査医育成に向けて—時代は今、TQCからCSへ、今後の臨床検査を探る—どうする、どうなる臨床検査—、*Laboratory and Clinical Practice* 11(1) : 26-30, 1993.
- 4) 熊坂一成：モダンメディア 通巻 500 号記念特集 わが国の臨床病理学 VI. 臨床病理学の医学教育カリキュラム、*モダンメディア* 43 (7) : 265-269, 1997.
- 5) Kazunari KUMASAKA, Mitsuru YANAI, Naoto HOSOKAWA, et al : A Study on Task-analysis of Clinical Pathologists as Medical Consultants in Nihon University Hospital. - A Japanese perspective by comparison with current status in the USA -. *The Japanese Journal of Clinical Pathology (Rinsho Byori)* 48 (7) : 639-646, 2000.
- 6) 熊坂一成：検体検査管理加算と検査医の役割—臨床検査の教育とマネジメントの視点からー、*Laboratory and Clinical Practice* 19(2) : 97-99, 2001.
- 7) 熊坂一成：激動時代に生きる検査室 24 時間検査への対応 24 時間検査の必要性 医学教育改革の視点から 日本臨床検査自動化学会会誌、27(2) : 92-95, 2002.
- 8) 熊坂一成：医療スタッフ向けのコンサルテーションに対応できる臨床検査医の育成 日大病院臨床検査医学科 On-Call Conference 記録の分析から、*臨床検査* 53 (3) : 267-274, 2009.
- 9) 熊坂一成：臨床微生物学的検査の精度管理はいかにあるべきか ー東京都衛生検査所精度管理調査の 10 年を振り返りー、*臨床病理* 41(5) : 578-582.1993.
- 10) Kazunari KUMASAKA, Kinya KAWANO, Keizo YAMAGUCHI, et al : A study of quality assessment of clinical microbiology performance of independent laboratories in Tokyo - 18-year of participation in the Tokyo Metropolitan Government External Quality Assessment Program -, *Journal of Infection and Chemotherapy* 7 (2) : 102-109, 2001.
- 11) 熊坂一成：わが国における微生物検査の外部精度管理の歴史と現状、*Medical Technology* 34(4):393-398,2006.
- 12) Infectious Diseases Society of America. Policy statement on consolidation of clinical microbiology laboratories. *Clin Infect Dis* 32: 604, 2001.
- 13) Peterson LR, Hamilton JD, Baron EJ, et al Tompkins LS, Miller JM, Wilfert CM, Tenover FC, Thompson RB. Role of clinical microbiology laboratories in the management and control of infectious diseases and the delivery of health care. *Clin Infect Dis*; 32: 605-611, 2001.
- 14) Procop GW, Winn W. Outsourcing microbiology and offsite laboratories: Implication on patient care, cost savings, and graduate medical education. *Arch Pathol Lab Med* 127: 623-624, 2002.
- 15) Murray PR (Editor in chief). 8th ed. *Manual of Clinical Microbiology*; ASM Press, Washington DC, USA, 2003.
- 16) 上原由紀：院内に細菌検査室があることの意義は？『臨床に直結する 感染症診療のエビデンス』、監修:青木 真、編集:岩田健太郎、他、文光堂、東京、2008,pp.401-403
- 17) 高橋淑郎：検査室で必要な経営・会計、*臨床病理* 54(11) : 1114-1126.2006.
- 18) 瀬戸山 友一、山内一由、勝山 努：臨床検査部門のコスト分析ー問題点はどこにあるのか、*臨床病理* 54(11) : 1127-1135.2006.
- 19) 満田年宏、大塚喜人、佐野和三、他：シンポジウム I 「検査室をつぶすな！」 検査室がないとなぜ困る？、*日本臨床微生物学会雑誌* 16(4):41-53,2006.
- 20) 熊坂一成：臨床微生物検査の現状分析と将来展望 患者さん中心の医療を実現するために本シリーズの企画者の一人として、*モダンメディア* 53 (9) , 238, 2007.
- 21) 大曲貴夫：感染症診療における検査室の役割ー感染症診療における日米の比較から見えるものー*モダンメディア* 54 (4) : 109-113,2008
- 22) http://www.jscp.org/DATA/senmoni_rule.pdf, 日本臨床検査医学会臨床検査専門医制度 臨床検査専門医制度規定、昭和 52 年 10 月 24 日 制定、平成 19 年 3 月 31 日 第 8 回改定
- 23) Wick, MR, Stoler MH. Special Article, Chairpersons of pathology in the United States: benchmarks for academic publications and professional credentials. *Am J Clin Pathol.* ;115:182-186,2001.
- 24) 日本臨床検査医学会. 会告「臨床検査医学教授

の選考にあたって－日本臨床検査医学会の考え方－」、臨床病理;49(5), 2001.

- 25) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/11/dl/s1118-3b.pdf>, 臨床研修に関するアンケート調査について
- 26) <http://labmed.ucsf.edu/education/residency/residents.html>, Current Residents (Last Updated on 06 June 2008)
- 27) 高橋文博：吉田松陰 ●人と思想、清水書院、東京、1998、pp.219-227

シンポジウム 2

中枢神経感染症へのアプローチと抗菌薬の適正使用

(細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎を中心に)

古川 恵一

【要旨】 中枢神経感染症はできる限り速やかに診断し適切な治療を行う必要がある。詳細な病歴聴取と理学的所見から感染部位と起因微生物を推定して、想定される起因微生物に対して速やかに経験的治療を開始する。抗菌薬開始前の血液培養検査、髄液の塗抹培養検査、肺炎球菌抗原、結核菌PCR、HSV-PCR、クリプトコックス抗原などの検査を行い、起因菌の検出に努める。起因菌確定後はそれに相応しい抗菌薬を大量に投与して治療する。重症の急性細菌性髄膜炎や結核性髄膜炎で初期に副腎皮質ステロイド剤が適応になる場合がある。

Key Word: 中枢神経感染症 central nervous system infections、急性細菌性髄膜炎 acute bacterial meningitis、結核性髄膜炎 tuberculous meningitis、真菌性髄膜炎 fungal meningitis、ウイルス性髄膜脳炎 viral meningoencephalitis

1. はじめに

中枢神経感染症は予後良好なウイルス性髄膜炎以外は緊急的な適切な治療を必要とする。適切な治療を早期に行わないと致命的となり、神経系の後遺症を残すことがしばしばある。

本項では中枢神経感染症の中で特に重要な急性細菌性髄膜炎と結核性髄膜炎に対して適切なマネージメントを行うための重要な基本的原則について述べる。そして症例提示を行い、抗菌薬治療のポイントについて述べる。

2. 髄膜炎の臨床病型と起因微生物

髄膜炎は来院する24時間以内に発症し急速進行性の経過をとる急性細菌性髄膜炎と、発症から来院まで1日から7日の経過で徐々に進行する亜急性の髄膜炎や髄膜脳炎とに分けられる。起因微生物が各病型で異なる。各病型の主な起因微生物は次に示す通りである。(表1)

なおリステリア菌の場合は亜急性の経過が多いが、時には急性の経過を呈する。

表1 髄膜炎の臨床病型と起因菌

1. 急性細菌性髄膜炎（来院する24時間以内に発症し急激な経過）
肺炎球菌（大部分）
インフルエンザ菌（2歳以下に多い）
リステリア（60歳以上、免疫不全）
黄色ブドウ球菌（感染性心内膜炎などに続発）
クレブシエラ、大腸菌（敗血症に続発）
2. 亜急性髄膜炎、髄膜脳炎（発症から来院まで1-7日、ある時点から急速に経過）
リステリア（60歳以上、免疫不全）
結核（基礎疾患のある人、ない人）
真菌（クリプトコックスなど：免疫不全）
ウイルス（ヘルペスウイルスなど）

1). 急性細菌性髄膜炎（来院する24時間以内に発症し急激な経過）

- ①肺炎球菌（大部分） ②インフルエンザ菌（2歳以下に多い） ③リステリア（60歳以上、免疫不全） ④黄色ブドウ球菌（感染性心内膜炎などに続発）

⑤クレブシエラ、大腸菌（敗血症に続発）

2). 亜急性髄膜炎、髄膜脳炎（発症から来院まで1～7日、ある時点から急速に経過）

- ①リステリア（60歳以上、免疫不全）②結核（基礎疾患のある人、ない人）③真菌（クリプトコックスなど：免疫不全）④ウイルス（ヘルペスウイルスなど）

3. 中枢神経感染へのアプローチと適切な抗菌薬治療

中枢神経感染の診断と適切な抗菌薬治療を行うための重要なポイントを次に述べる。

1). 中枢神経感染を見落とさずに、早期診断を行う。

①症状：

発熱、悪寒、頭痛、背部痛、意識障害、不穏、見当識障害、言動異常、痙攣などの症状に注意する。

②病歴：

急性か亜急性の経過か、随伴する感染症（敗血症、肺炎、心内膜炎、中耳炎、副鼻腔炎など）の有無、基礎疾患、脾臓摘出の既往の有無などに注意する。脾臓摘出者は重症肺炎球菌感染のリスクが高い。

③理学的所見：

意識障害の有無と程度、項部硬直、Kernig徵候など髄膜刺激徵候や局所神経麻痺徵候（外転神經麻痺、構語障害など）の徵候の有無に注意する。また敗血症徵候（頻脈>90/分、発熱>38℃または低体温<36℃、頻呼吸>20/分、血圧低下90 mm Hg以下）の有無にも注意する。

2). 髄膜炎を疑ったら可能な限り早期に起因菌を推定して初期治療empiric therapyを開始する。

重症の急性細菌性髄膜炎が疑われる場合は、血液培養検査の採血を行い、抗菌薬治療を診察後30分以内にできる限り早く開始する。その後に頭部CT検査や髄液検査を行う。検査結果を待つことに時間を費やして、抗菌薬治療が遅れるほど患者の予後は悪くなるのである。

①急性細菌性髄膜炎の初期治療（起因菌判明まで）

（表2）（例）65歳男性の急性細菌性髄膜炎の場合：（起因菌は、肺炎球菌60%、リステリア菌20%などを想定する。）

Ceftriaxone 口セフィン 2g 12時間ごと + Vancomycin バンコマイシン 1g 12時間ごと + Ampicillin ビクシリソル 2g 4時間ごとの三剤

を併用する。

Ampicillinはリステリア菌を含めてカバーするためである。

表2 急性細菌性髄膜炎の初期治療（起因菌判明まで）

（例）65歳男性の急性細菌性髄膜炎 （起因菌は肺炎球菌60%、リステリア20%などを想定） Ceftriaxone 口セフィン 2g 12時間ごと + Vancomycin バンコマイシン 1g 12時間ごと + Ampicillin ビクタリン 2g 4時間ごと
--

②亜急性髄膜炎の初期治療（起因菌判明まで）（表3）

（例）既往疾患のない70歳男性、亜急性髄膜炎で意識障害あり、髄液検査でリンパ球優位の白血球増加、蛋白上昇があった場合：

（起因菌は結核、リステリア、ヘルペス脳炎、クリプトコックスなどを想定）

Ampicillin 2g 4時間ごと + 抗結核薬（INH0.4g + RFP0.45g + PZA1.5g）+ Acyclovir ゾビラックス 10mg/kg 8時間ごとの併用を開始する。

細胞性免疫不全がある場合はクリプトコックスも考慮して上記にFluconazole 400mg 24時間ごとを加える。

表3 亜急性髄膜炎の初期治療（起因菌判明まで）

（例）既往疾患のない70歳男性、亜急性髄膜脳炎で意識障害あり、髄液検査でリンパ球優位の白血球増加、蛋白上昇があった場合 （起因菌は結核、リステリア、ヘルペス脳炎クリプトコックスなどを想定） Ampicillin ビクシリソル 2g 4時間ごと + 抗結核薬（INH0.4g + RFP0.45g + PZA1.5g）+ Acyclovir ゾビラックス 10mg/kg 8時間ごと + Fluconazole ジフルカン 400mg 24時間ごと (細胞性免疫低下がある場合にFluconazoleを加える)
--

3). 起因微生物検出に努め、必要な検査を行う。

①血液培養検査：

抗菌薬開始前に血液培養を2セット採血する。
細菌性髄膜炎では50～75%陽性となる。

②髄液検査：

髄液一般検査（初圧、白血球数、分画、蛋白、

グルコース)、塗抹グラム染色(細菌性髄膜炎の75%が陽性となる)、塗抹抗酸菌染色培養、墨汁染色、細菌培養検査(細菌性髄膜炎の78%が陽性となる)、肺炎球菌抗原、結核菌PCR, ADA(adenosine deaminase)、HSV(単純ヘルペスウイルス)-PCR、クリプトコックス抗原などの検査を行う。
③頭部CTスキャン、MRIなどの検査を行う。

4). 起因菌判明後は起因菌に対して特異的に有効な抗菌薬を大量投与する。

治療終了まで投与量は減量しない。髄液中の抗菌薬濃度は起因菌の最小殺菌濃度(MBC)の10倍以上の濃度に達する必要がある。また髄液中の抗菌薬濃度がMBC以上にある時間が投与間隔の50%以上である必要がある。したがって各抗菌薬は次に示すように大量に投与する必要がある。

Ampicillin ビクシリン2g 4時間ごと(12g/日)、Ceftriaxone ロセフィン2g 12時間ごと(4g/日)、Cefotaxime セフォタックス2g 6時間ごと(8g/日)、Cefepeme マキシピーム2g 8時間ごと(6g/日)、Meropenem メロペン2g 8時間ごと(6g/日)、Vancomycin バンコマイシン30-45mg/kg/日分2-4

5). 急性細菌性髄膜炎の起因菌ごとの抗菌薬治療について

①肺炎球菌髄膜炎(重症敗血症)の治療:
近年、薬剤耐性肺炎球菌が増加しているという問題がある。2006年度本邦30医療施設から分離された肺炎球菌181株の中でペニシリソングリセリン感受性菌(PSSP)は76株(42%)、ペニシリソングリセリン低感受性菌(PISP)は69株(38%)、ペニシリソングリセリン耐性菌(PRSP)は36株(20%)と報告され、ペニシリソングリセリン低感受性菌と耐性菌を合わせて約60%であった。薬剤耐性肺炎球菌感染が臨床で問題になるのは特に髄膜炎の場合で

あり、ペニシリソングリセリン耐性肺炎球菌(PRSP, PISP)髄膜炎の死亡率は38%で、ペニシリソングリセリン感受性菌(PSSP)髄膜炎の死亡率23%よりも高い。

米国Clinical laboratory Standards Instituteによる肺炎球菌感受性判定基準が2008年に改定され、髄膜炎の場合と髄膜炎以外の場合とに分けて設定された。髄膜炎の場合は(表4)に示す通りであり、髄膜炎の場合、Penicillin, AmpicillinのMIC値($\mu\text{g}/\text{ml}$)が0.06以下で感受性とする基準は同じであるが、耐性の基準が従来のMIC値2.0以上から0.12以上にすると改められた。髄膜炎の場合は肺炎球菌の薬剤感受性検査をE-testなどを用いてMIC値を測定して行うべきである。そして薬剤感受性結果に基づいて抗菌薬治療を行うべきである。

(1) 肺炎球菌髄膜炎の初期治療 empiric therapy (表5)

初期治療としてはペニシリソングリセリン耐性肺炎球菌を想定して治療することが必要である。

現在推奨されている初期治療法は、セフトリアキソン(Ceftriaxoneロセフィン)2g 12時間毎またはセフォタキシム(Cefotaximeセフォタックス)2g 6時間毎+バンコマイシン(Vancomycin)1g 12時間毎の二剤を併用する方法である。

肺炎球菌の薬剤感受性結果判明後は、薬剤感受性に応じた抗菌薬治療を以下に示すように行う。

(2) *S.pneumoniae* (PSSP): PenicillinGまたはAmpicillinのMIC ≤ 0.06 の場合の治療:ペニシリソングリセリン(PenicillinG)300万-400万単位4時間毎またはアンピシリソングリセリン(Ampicillinビクシリン)2g 4時間毎またはセフトリアキソン(Ceftriaxone)2g 12時間毎またはセフォタキシム(Cefotaxime)2g 6時間毎を投与する。(治療期間):約2週間である。

表4 肺炎球菌感受性判定基準

(米国Clinical laboratory Standards Institute)(髄膜炎の場合)

	感受性	中等度耐性	耐性 (MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$)
penicillin,ampicillin	≤ 0.06		≥ 0.12
cefotaxime,ceftriaxone	≤ 0.5	1.0	≥ 2.0
imipenem	≤ 0.12	0.25-0.5	≥ 1.0
vancomycin	≤ 1.0		≥ 2.0

表5. 肺炎球菌髄膜炎の治療

①初期治療 empiric therapy (起因菌と薬剤感受性判明まで)
ペニシリン耐性肺炎球菌を想定して治療する。
・セフトリアキソン (Ceftriaxone ロセフィン) 2g12 時間毎または
・セフォタキシム (Cefotaxime セフォタックス) 2g6 時間毎
+ バンコマイシン (Vancomycin) 1g 12 時間毎を併用
② <i>S.pneumoniae</i> (PSSP) PCG または ABPC の MIC \leq 0.06 の場合：
1. ペニシリン G (PenicillinG) 300 万 - 400 万単位 4 時間毎または
2. アンピシリン (Ampicillin ABPC ビクシリ) 2g4 時間毎または
3. セフトリアキソン (Ceftriaxone) 2g12 時間毎または
4. セフォタキシム (Cefotaxime) 2g6 時間毎 (治療期間) 2 週間
③ <i>S.pneumoniae</i> (PISP、PRSP) PCG の MIC \geq 0.12 の場合：
1) Ceftriaxone の MIC \leq 0.5 の場合： ・セフトリアキソン (Ceftriaxone)
2) Ceftriaxone の MIC = 1.0 の場合： ・セフトリアキソン (Ceftriaxone) + バンコマイシン (Vancomycin) + リファンピシン (Rifampicin) 600mg/ 日分 1 (重症例や副腎皮質ステロイドを使用する場合リファンピシンを併用する。)
3) Ceftriaxone の MIC \geq 2.0 の場合：
1. セフトリアキソン (Ceftriaxone) + バンコマイシン (Vancomycin) + リファンピシン (Rifampicin) または ④ Meropenem の MIC \leq 0.12 の場合：
2. メロペネム Meropenem (メロペン) 2.0g8 時間毎または
3. パニペネム (Panipenem カルベニン) ⑤ Meropenem の MIC \geq 0.25 の場合：
4. メロペネム (Meropenem) + バンコマイシン (Vancomycin)

(3) *S.pneumoniae* (PISP、PRSP) : PenicillinGまたは Ampicillin の MIC \geq 0.12 の場合の治療：○ ceftriaxone の MIC \leq 0.5 の場合：

セフトリアキソン (Ceftriaxone) またはセフォタキシム (Cefotaxime)

○ Ceftriaxone の MIC = 1.0 の場合：セフトリアキソン (Ceftriaxone) + バンコマイシン (Vancomycin) + リファンピシン (Rifampicin) 600mg/ 日分 1 を投与する。重症例や副腎皮質ステロイドを使用する場合リファンピシンを併用することを考慮する。

○ Ceftriaxone の MIC \geq 2.0 の場合：

セフトリアキソン (Ceftriaxone) + バンコマイシン (Vancomycin) + リファンピシン (Rifampicin) または下記のいずれかを投与する。

④ Meropenem の MIC \leq 0.12 の場合：メロペネム (Meropenem メロペン) 2.0g
8 時間毎またはパニペネム (Panipenem
カルベニン) を投与する。⑤ Meropenem の MIC \geq 0.25 の場合：メロペネム (Meropenem) +
バンコマイシン (Vancomycin) を併用する。

次に肺炎球菌以外の各種起因菌による髄膜炎の治療について述べる。(表6)

② 黄色ブドウ球菌 (MSSA) 髄膜炎の治療：

メロペネム Meropenem 2 g 8 時間ごとを投与する。

(治療期間) : 髄膜炎のみの場合は約 3 週間であるが、感染性心内膜炎がある場合は約 6 週間の投与が必要である。また膿瘍がある場合は膿瘍が CT で消失するまで投与する必要がある。

③ インフルエンザ菌髄膜炎の治療：

1. Ceftriaxone 2 g 12 時間ごとまたは
 2. Cefotaxime 2 g 6 時間ごとまたは
 3. Meropenem 2 g 8 時間ごと
- (治療期間) : 約 2 週間必要である。

④ クレブシエラ髄膜炎の治療：

1. Ceftriaxone 2 g 12 時間ごとまたは
 2. Cefotaxime 2 g 6 時間ごと、または
 3. Cefepeme 2 g 8 時間ごと、または
 4. Meropenem 2 g 8 時間ごと
- (治療期間) : 約 3 週間必要である。

⑤ リステリア髄膜炎の治療：

1. Ampicillin 2 g 4 時間ごと
+ Gentamicin 3mg/kg/ 日分 3 を併用する。
- ペニシリンアレルギーがある場合は

2. ST合剤（バクトラミン静注）3A + 5%グルコース 200ml 12時間ごと
3. Meropenem 2g 8時間ごとを投与する。
(治療期間)：約3週間必要である。

表6 その他の細菌性髄膜炎の治療

①黄色ブドウ球菌 (MSSA) 髄膜炎 Meropenem 2g 8時間ごと (治療期間) 髄膜炎のみ：3週間 心内膜炎がある場合：6週間
②MRSA 髄膜炎 Vancomycin 1g 12時間ごと + ST合剤（バクトラミン）3A 12時間ごと + Rifampicin 600mg/日分 I (治療期間) 3週間 - 6週間(心内膜炎などがあれば6週間)
③インフルエンザ菌髄膜炎 1. Ceftriaxone 2g 12時間ごとまたは 2. Cefotaxime 2g 6時間ごとまたは 3. Meropenem 2g 8時間ごと (治療期間) 2週間
④クレブシエラ髄膜炎 1. Ceftriaxone 2g 12時間ごと、または 2. Cefotaxime 2g 6時間ごと、または 3. Cefepeme 2g 8時間ごと、または 4. Meropenem 2g 8時間ごと (治療期間) 3週間
⑤リステリア髄膜炎 1. Ampicillin 2g 4時間ごと + 2. Gentamicin 3mg/kg/日分3(併用) または 3. ST合剤（バクトラミン）3A 12時間ごと または Meropenem 2g 8時間ごと (治療期間) 3週間
⑥緑膿菌、アシнетバクター髄膜炎 1. Cefepeme 2g 8時間ごとまたは 2. Ceftazidime 2g 8時間ごとまたは 3. Meropenem 2g 8時間ごと (治療期間) 3週間

6) 急性細菌性髄膜炎に対する副腎皮質ステロイド剤の有効性について：

米国では急性細菌性髄膜炎の治療のガイドラインに、肺炎球菌による場合はデキサメサゾンを初期に投与することを推奨している。

急性細菌性髄膜炎で肺炎球菌感染が疑われ、意識障害が中程度以上で進行性の場合は、血液培養検査施行後、Ceftriaxone と Vancomycin を投与開始する。また Rifampicin (600mg/日分1) をさらに加えることを推奨する。そして抗菌薬投与開始直前か同時にデキサメサゾン1回 0.15mg/kg 6時間ごとの投与を開始し、計4日間投与する。ただしその後の検査で起因菌が肺炎球菌でない場合はデキサメサゾンを中止する。

米国でこのようにデキサメサゾン投与を推奨する根拠として下記のような報告がある。

ヨーロッパの301人の急性細菌性髄膜炎患者に前向き、無作為ダブルblindでデキサメサゾン 10mg 6時間ごと 4日間投与群とプラセボ投与群を比較した結果、全体では、死亡率は 7% 対 15%、死亡または重い後遺症は 15% 対 25% であり、肺炎球菌髄膜炎の場合は、死亡率は 14% 対 34%、死亡または重い後遺症は 26% 対 52% でデキサメサゾン投与群の方がより良い治療成績であった。ただし肺炎球菌以外の起因菌である場合では有意差は見られなかった。

一方では次のような問題点が指摘されている。

- ①マラウイ、ベトナムなど発展途上国での報告では有意差が見られなかった。
- ②ヨーロッパの報告では肺炎球菌髄膜炎はいずれもペニシリン感受性菌の場合であり、ペニシリン耐性肺炎球菌の場合の検討がよくなされていない。
- ③副腎皮質ステロイド剤によりバンコマイシンの髄液移行性が低下する可能性がある。
- ④副作用：糖尿病患者の高血糖、胃潰瘍の出血などに注意が必要である。ただしプラセボ群と比較して有意差は見られなかった。今後さらに検討が必要である。

7) 結核性髄膜炎の診断と治療について

(1) 結核性髄膜炎の臨床的所見

- ①亜急性の進行性経過であることが多いが、時に急速進行性になる。
- ②基礎疾患のない若年者にも初感染結核として起り、基礎疾患のある老齢者にも再燃として起りうる。
- ③脳底部の脳神経障害（外転神経、動眼神経障害、

構語障害)、振戦、神經因性膀胱などを合併しやすい。

- ④胸部X線異常は50%にみられ、75%に他の臓器結核(非活動性も含む)がみられる。
- ⑤髄液白血球増加(75%リンパ球優勢、25%好中球優勢)、蛋白上昇(100–500mg/dl)、グルコース低下(45mg/dl)以下がみられる。
- ⑥髄液ADA:48%が10以上である。
- ⑦結核菌PCRは60%が陽性になる。PCR陰性でも結核性は否定できない。
- ⑧髄液塗抹:髄液を20ml以上採取して遠心分離した沈渣では抗酸菌塗抹陽性37%、培養陽性52%であり、塗抹髄液培養で陰性でも結核は否定できない。実際は結核性で髄液培養陰性例も多いので注意を要する。

(2) 結核性髄膜炎の治療

亜急性の進行性の経過の髄膜炎で、髄液で単核球優位の白血球増加(5~1000/ μL)、蛋白上昇(100mg/dl以上)、グルコース低下(45mg/dl以下)あれば、結核を積極的に疑って、抗結核薬を開始する。結核菌が培養で検出されてからの治療では手遅れとなる。疑わしければ治療するという考え方が結核性髄膜炎においては重要である。

(抗結核薬)

- ①イソニアジド INH 0.3 – 0.5 g / 日分 1
- ②リファンピシン RFP 0.45 – 0.6 g / 日分 1
- ③ピラジナマイド PZA 20 – 30mg/kg / 日分 1
- ④エタンブトール EB 15mg/kg / 日分 1 または
 ストレプトマイシン SM 1 g / 日分 1 筋注
 少なくとも上記①②③の3剤で開始する。結核の可能性がかなり高ければ④も加えて4剤を投与する。2ヶ月投与した後からはINH,RFP,EBの3剤を投与し、計1年間治療する。

(3) 結核性髄膜炎に対する副腎皮質ステロイド剤の有効性について

結核性髄膜炎の治療初期に副腎皮質ステロイド剤併用の有効性はあり、髄膜癒着による神經的後遺症を減らすなどの効果があると考えられている。神經局所症状がある場合や、意識障害中等度以上では副腎皮質ステロイド剤を併用することが薦められている。プレドニン60mg/日:初期3週間投与する。以後漸減してさらに3週間投与して終了する。

(4) 結核性髄膜炎の予後:

結核性髄膜炎の死亡率は15–40%であり、まだ比較的高い。ウイルス性髄膜炎などと誤診されたりして、診断と治療が遅れることによる。診断と治療が遅れないように注意を要する。

4. 髄膜炎の症例提示

1). 急性肺炎球菌性髄膜炎

《ペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎の不適切治療の症例》

(症例) 29歳女性

(現病歴) 妊娠7ヶ月で2日前からの頭痛・発熱、そして進行性の意識障害のため某病院に入院した。髄液検査の結果、急性細菌性髄膜炎(肺炎球菌)および中耳炎と診断し、ピペラシリン8g/日の投与が開始された。3日間の投与でも改善せず、イミペネム2g/日とセフォチアム4g/日が投与された。しかし回復せず死亡した。髄液から分離された菌はペニシリン耐性肺炎球菌(PCGのMIC $\geq 2.0 \mu\text{g/ml}$)であった。

(問題点) 1.ピペラシリンはペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎には不適切である。2.イミペネムは髄膜炎の場合、大量投与で痙攣のリスクあり。また1日2gの投与量が髄膜炎の場合は適切かどうか問題である。セフォチアムは髄液移行性不良で不適切である。

《ペニシリン感受性肺炎球菌髄膜炎の自験症例》

(症例) 55歳女性

(現病歴) ■■年10月22日旅行者として来日したカナダ人。感冒症状あり。10月27日右耳の痛みと耳漏が出現し、近医で中耳炎といわれ、セファクロールが処方された。10月28日朝ホテルの自室でうずくまつて意識障害の状態で夫に発見され当院に緊急入院した。(来院時理学的所見)、意識:JCS III – 200、体温38.7°C、脈拍120/分、呼吸数30/分、血圧80/、四肢末梢:紫色に色調変化、項部硬直あり、髄液:細胞数6848/cmm(多核白血球6048, リンパ球672, 単核球128) 糖28mg/dl、蛋白141mg/dl、髄液グラム染色:グラム陽性双球菌多数あり。肺炎球菌による急性細菌性髄膜炎、中耳炎、重症敗血症と診断し、アンピシリン12g/日分6、セフトリアキソン4g/日分2、バンコマイシン2g/日分2、リファンピシン600mg/日分2の投与を開始した。E-testの結果、肺炎球菌のPCGのMIC値:0.03 $\mu\text{g/ml}$ で感受性良好であった。第4病日からアンピシリン12g/日分6単独投与に変更し、計14日間の抗菌薬治療を行い、髄膜炎、中耳炎、敗血症は後遺症なく治癒した。

《ペニシリン_セフェム中等度耐性肺炎球菌髄膜炎の自験症例》

【症例】75歳女性

【現病歴】■年6月8日より恶心、嘔吐あり。6月10日発熱、意識障害あり、当院に入院した。髄液よりグラム陽性双球菌が認められ、肺炎球菌による細菌性髄膜炎と診断して、セフトリアキソン4g/日分2とアンピシリン12g/日分6の併用投与を開始した。髄液および血液培養で肺炎球菌が検出され、Eテストを用いてPCGのMICは1.0 μg/mlで耐性、CTXのMICは1.0 μg/mlで中等度耐性であった。IPMのMICは0.125 μg/mlで境界域感受性、VCMのMICは0.25 μg/mlで感受性であった。第4病日よりアンピシリンを中止し、セフトリアキソンに加えてバンコマイシン1.5g/日分3およびリファンピシン600mg/日分2の併用投与を行った。計2週間の抗菌薬治療にて後遺症なく治癒した。

《難治性ペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎の自験症例》

【症例】65歳男性

【主訴】発熱、頭痛、嘔吐、腰痛

【既往歴】陳旧性肺結核、20歳肝炎、61歳高血圧症

【生活習慣】タバコ：20本/日×35年、焼酎2杯/日

【現病歴】来院2日前より38度台発熱、下痢、嘔吐、腰痛あり、トイレへの移動や食事もできず臥床していた。翌日も発熱が続き、終日臥床していたが、21時頃に激しい頭痛が出現したため、消炎鎮痛薬を内服した。その後嘔吐も認め、救急車にて■年1月8日当院救急外来受診した。

【入院時身体所見】来院時意識JCS I-1であったが、2時間後JCS III-300に悪化した。体温34.2°C、血圧104/66mmHg、脈拍100/分、整、呼吸数20/分、項部硬直あり、Kernig徵候陽性

呼吸音：異常なし、心音：異常なし腹部：異常なし四肢：麻痺なし、下腿浮腫なし、皮疹なし

【血算】WBC4400/μL Hb16.0 g/dl, Hct47.3%, Plt113000/μl

【生化学】BUN26.9 mg/dl, CRP1.54 mg/dl ALT71 IU/L, AST143 IU/L, LDH436 IU/L ALP412 IU/L, γ-GTP 178 IU/L, CK820 IU/L, Glu144 mg/dl, CRP37.6 mg/dl

【髄液検査】髄液：混濁、初圧31cmH2O 糖0 mg/dl、蛋白324 mg/dl、細胞数0/μl 髄液塗抹：多数のグラム陽性双球菌、髄液肺炎球菌へ迅速テ

スト陽性

髄液培養、血液培養：

いずれも肺炎球菌陽性：薬剤感受性：E-テスト(MIC μg/ml)PCG:2(耐性)、CTX:1.0、IPM:0.12、PAPM/BP:0.12、MEPM:0.5、OFLX<=1.0、VCM<=1.0

【入院後経過】肺炎球菌髄膜炎と診断し、初期治療としてアンピシリン12g/日分6(3日間)、セフトリアキソン4g/日分2(3日間)、バンコマイシン3g/日分3(15日間)、リファンピシン600mg/日分2(10日間)を併用し、デカドロンも投与した。薬剤感受性結果からアンピシリンとセフトリアキソンは中止し、第4病日からメロペネム6g/日分3を開始し、計15日間でメロペネムによるアレルギー性間質性腎炎の副作用のため抗菌薬は中止した。第22病日に髄膜炎の再燃疑いでセフトリアキソン(アレルギー反応のため3日間のみ)、バンコマイシン、リファンピシンを再開し、16日間投与した。意識障害は続いた。第40病日に発熱し、敗血症性ショックになり、血液培養で*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter cloacae*が検出され、腹腔内感染が疑われた。シプロフロキサシン600mg/日分2とクリンダマイシン1200mg/日分2を開始し、計20日間投与した。髄膜炎と腹腔内感染は治癒し意識も明瞭となった。後遺症として高次機能低下は残り、リハビリを行った。

本症例はβラクタム剤にアレルギーを有し、バンコマイシン、セフトリアキソン、メロペネムにも治療抵抗性の重篤なペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎であった。シプロフロキサシン静注が奏効する場合があることを示した症例である。

2). 結核性髄膜炎

《抗結核薬治療が遅れて致命的となった結核性髄膜炎の症例》

【症例】58歳女性

【既往歴】特記事項なし

【現病歴】■年5月1日より頭痛のため近医受診。5月5日頭痛、発熱、吐き気のため近医(脳外科病院)に入院した。WBC4200/μl, CRP0.1 mg/μl, 5月10日の髄液検査は細胞数620/μl(リンパ球553、好中球67)、蛋白118mg/dl、ヘルペスウイルス-PCR陰性。ウイルス性髄膜炎と考えて、アシクロビルが開始された。5月18日の髄液検査では細胞数803/μl(リンパ球789、好中球15)、蛋白169mg/dl、糖41mg/dlであった。意識障害は悪化し、動眼神経麻痺が出現した。5月

22日CTで水頭症あり脳室ドレナージが施行された。自発呼吸は停止した。髄液結核菌PCRが陽性であった。抗結核薬を投与されたが手遅れであり、脳死状態に至った。

(問題点) 既往疾患のない58歳女性に亜急性髄膜炎があり、髄液検査でリンパ球単核球主体の増加と蛋白上昇、糖低下ある場合、鑑別診断として
1.結核(最も考えるべき) 2.リストリア 3.真菌(クリプトコックス) 4.ヘルペス脳炎 5.その他のウイルス性などが挙げられる。本症例では髄液培養陰性で、アシクロビルの効果もみられなかつた。本症例では当初から最も疑うべき結核性髄膜炎の可能性が考えられていなかつた。抗結核薬を初期経験的治療としてもっと早くから投与すべきであった。

《結核性髄膜炎の自験症例》

(症例) 29歳女性

(既往歴) 小児期：喘息

(現病歴) ■■■年6月6日頭痛、発熱あり。近医で鎮痛剤が処方された。6月12日全身性痙攣あり、近医に入院した。そこでセファゾプラン、レボフロキサンが投与された。6月15日項部硬直あり、6月16日髄液検査で、細胞数 $1072/\mu\text{l}$ (単核球98%、分葉球2%)、糖 50mg/dl であった。ウイルス性髄膜炎疑いと紹介されて、6月17日当科に転入院した。(入院時理学的所見) 体温 38.7°C 、血圧 $138/80$ 、脈拍58/分、呼吸数12/分、意識：清明、項部硬直あり、Kernig徵候陽性、右外転神経麻痺あり(右方視時に複視あり)、構音障害あり。(入院時検査所見) WBC $5600/\mu\text{l}$ (好中球64.6%、リンパ球20.4%) Hb 14.2g/dl , Plat $264000/\mu\text{l}$, CRP 0.1mg/dl 髄液検査：細胞数552(リンパ球508、単核球12、分葉32)、蛋白 239mg/dl 、糖 30mg/dl (血糖 130mg/dl) 頭部CT：髄膜の造影剤での増強あり(入院後経過)結核性髄膜炎を最も疑つた。最初は、他の原因も否定できず、INH,RFP,PZA,SMを開始するとともに、アンピシリン 2g 4時間毎($12\text{g}/\text{日}$)、フルコナゾール $400\text{mg}/\text{日}$ を開始した。プレドニン $60\text{mg}/\text{日}$ も併用した。血液、髄液培養陰性、クリプトコックス抗原陰性、HIV陰性を確認し、抗結核薬以外は中止した。経過良好で結核性髄膜炎と診断した。INH,RFP,PZA,EBを継続し(プレドニンおよびPZAは2ヶ月で中止)軽快退院した。外来通院で計1年間INH,RFP,EBによる治療を行い完治した。

文 献

- 1 Tunkel AR:Clin Infect Dis 39:1267-1284,2004
- 2 Tunkel AR:Approach to the Patient with Central Nervous System Infection. In
- 3 Andes DR:Infect Dis Clin North Amer.13:595-618,1999
- 4 Saez-Llorens X : Infect Dis Clin North Amer13 : 619-636, 1999
- 5 Tunkel AR : Central Nervous System Infections. In Rees and Betts' A Practical Approach To Infectious Diseases Betts RF et al eds Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia,2003,pp173-221.
- 6 Van de Beek D et al. N Eng J Med 351:1849, 2004.
- 7 Tunkel AR.Bacterial Meningitis .Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins.2001.
- 8 Hussein AS ,Shafran SD: Medicine Baltimore ,79: 360-368,2000
- 9 De Gans,van de Beek D.N Eng J Med 347:1549-1556,2002
- 10 Durand ML,Calderwood SB Weber DJ, Miller SL et al.: N Engl J Med,328, 21-28, 1993.
- 11 Berger JR: Curr.Opin.Neurol.7:191-200, 1994.
- 12 al-Deep SM,et al.Clin Neurol Neurosurg 94 Suppl:S30,1992.
- 13 Levitz RE. Heart Lung 27:209, 1998.
- 14 DeBiasi RL et al: J Clin Virol 25:Suppl1:S5:2002.
- 15 Raschilas F, Wolff M Delatour F et al: Clin Infect Dis 35:254:2002.
- 16 古川恵一. 中枢神経感染症のマネジメント . Brain Medical 19:201-210, 2007

シンポジウム 2

脳膿瘍の外科的治療

日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野

渡邊 学郎、太田 隆、福島 匡道、片山 容一

【要旨】近年の抗生物質開発の進歩や診断技術の向上によって、脳膿瘍の治療成績は著明に向上了。しかしながら、脳膿瘍が今もなお死亡率の高い神経系の感染症の一つであることに変わりはない。本検討では、当施設における最近10年間の脳膿瘍30例の治療成績を検証した。脳膿瘍の発生原因としては、副鼻腔炎や中耳炎などの耳鼻咽喉感染巣からの連続性波及が最も多く、先天性心疾患や心内膜炎などの血行性遠隔転移が続くといわれているが、本シリーズう歯/歯周病が最も多い感染源であった。脳膿瘍の特徴的画像所見として造影CT/MRIでのリング状増強効果が知られているが、壊死性ないし囊胞性腫瘍との鑑別診断は困難である。拡散強調画像では脳膿瘍は高信号(ADC低値)を示すので、これが鑑別の決め手となる。MRI導入によって早期診断が可能となり、保存的に治療する症例が増えてきたが、脳膿瘍の治療の原則は外科的手術である。当施設では開頭手術による排膿・洗浄を原則としており、本30例においては、転帰良好83%、死亡3%と、従来の報告を凌駕する治療結果を得ることができた。今後、画像診断法や手術法の進歩によって治療成績はさらに改善していくものと期待される。

Key words : aspiration, brain abscess, craniotomy, magnetic resonance, outcome

はじめに

1970年代前半、ペニシリン、メチシリン、第1世代セフェムの普及に続き、第2世代セフェムが開発されていましたにもかかわらず、脳膿瘍の死亡率は30-60%にも及んでいた。CT出現後、脳膿瘍の治療成績は著明に改善され、MRIが普及した1990年代に入ってからは、その死亡率は5%程度まで減少している¹⁾。しかしながら、脳膿瘍が今もなお死亡率の高い神経系の感染症の一つであることに変わりはない。

2000年以降、主要国際学術雑誌に掲載された論文では、脳膿瘍の死亡率は10-32%と報告されており、1990年代の報告と比べると若干増加している²⁻⁶⁾。これは発生原因の変化を反映したものであり、脳神経手術後や免疫抑制由來のものが増加したためと考えられている。一方、エビデンスの観点

から考えると、これまでの報告はいずれも少数例でのレトロスペクティブな研究による検討であり、脳膿瘍に対する標準的治療は確立されていないといえる。特筆すべきは、本邦からの治療成績の報告がきわめて少ないとあり、特に2000年以降では、我々が狩猟し得た限りにおいては、皆無である。本検討では、最近10年間の脳膿瘍自験例の治療成績を検証するとともに、その診断および治療における問題点について考察する。

対象と方法

1998年1月から2007年12月までの10年間に日本大学医学部附属板橋病院にて手術が施行された30例を対象とした。年齢は9歳から80歳までで、平均56歳であった。性別は男性19例、女性11例であった。

この30例において、原因疾患、起炎菌、臨床症状、画像所見、治疗方法、および転帰について検討した。転帰については、退院時のGlasgow Outcome Scale (GOS)にて評価した。

結果と考察

(1) 原因疾患

従来、脳膿瘍の発生原因としては、副鼻腔炎や中耳炎などの耳鼻咽喉感染巣からの連続性進展が最も多く、先天性心疾患、心内膜炎、肺炎などの血行性遠隔転移が続くといわれてきた。連続性進展では、局所性骨髄炎、板間静脈や導出静脈の静脈炎が重要な役割をなす。乳児では副鼻腔や乳突洞の含気が欠如しているために稀である¹⁾。先進諸国では、副鼻腔疾患の治療法の改善により、このルートは激減している一方、脳神経外科処置や外傷に伴う脳膿瘍が増加している⁵⁾。

本シリーズでは、副鼻腔炎／中耳炎が5例(17%)、先天性心疾患が5例(17%)、う歯／歯周病が7例(23%)、肺炎／肺膿瘍が4例(13%)、腹膜炎／肝膿瘍が2例(7%)、脳神経手術後が2例(7%)、免疫抑制(白血病)が1例(3%)、不明が4例(13%)であり、う歯／歯周病が最も多い感染源であった。

(2) 起炎菌

口腔耳鼻咽喉感染巣経由では *Streptococcus* 群、外傷や手術後では *Staphylococcus* 群が多いが、嫌気性菌膿瘍の場合には菌を証明することが難しく、抗生素質の使用が普及した現在では、菌培養の陽性率が低下している。免疫機能の低下した患者では、*Nocardia*、*Aspergillus*、*Candida*などや常在菌が起炎菌となる。

本検討の30例のうち、*Strep. milleri*、*Strep. auguinosus*などの*Streptococcus*群が11例(37%)と最も多く、次いで*Staphylococcus*群が4例(13%)に検出された(うち2例はMRSA)。嫌気性菌は3例(10%)であった。その他、*Prevotella*が3例(10%)、*Klebsiella*が2例(7%)、*Nocardia*が1例(3%)、*Aspergillus*が1例(3%)であった。なお、*Nocardia*の1例は肺膿瘍からの血行性進展、*Aspergillus*の1例は副鼻腔炎の連続性進展であり、いずれも免疫抑制によるものではない(白血病治療中の免疫抑制の1例はMRSAであった)。一方、5例(17%)では、菌培養にて陰性であった。

(3) 臨床症状

膿瘍に特有なものはなく、腫瘍としての性格を前

面に出してくれる例が多い。ほとんどの症状は頭蓋内圧亢進によるものであり、本シリーズでも17例(57%)に著明な頭痛があった。その他、けいれんが6例(20%)、運動麻痺などの神経脱落症状が6例(20%)、意識障害が5例(17%)にみられている。特筆すべきは、発熱がみられたのは14例(47%)であり、半数以上の症例が炎症性反応を欠いていたことになる。

(4) 画像所見・鑑別診断

Brittら⁷⁾は、造影剤注入10分後、30～60分後の増強効果の広がりにより、初期脳炎、晚期脳炎、初期被囊化、および晚期被囊化の4つの病期に分類している。脳膿瘍の特徴的所見であるリング状増強効果がみられるのは、晚期脳炎以降である。一般に初期脳炎から初期被囊化への移行期間は約2週間といわれているが、嫌気性菌では約1ヶ月と長い傾向にある。ステロイドの使用によって、晚期脳炎と初期被囊化の段階では増強効果が減弱するが、晚期被囊化ではその影響がみられなくなることが知られている。本検討の30例はいずれもMRI eraの症例であり、CTに比べて早期に診断されている。したがって経時に造影CT検査を行っておらず、前述の病期に分類することはできなかった。

造影MRIでは全例にリング状増強効果が認められた。通常のCT/MRIでは壊死性ないし囊胞性腫瘍との鑑別診断は困難であるが、拡散強調画像では脳膿瘍は高信号(ADC低値)を示すので、これが鑑別の決め手となる¹⁾。本検討の30例では拡散強調画像は全例に施行されており、いずれにおいても高信号病変が抽出されている。

腰椎穿刺の役割は、脳膿瘍では限定したものである。被膜が形成されmass effectが著明になると、脳ヘルニアの危険があるので、禁忌となる。髄液所見は脳膿瘍の病期や髄膜炎随伴の有無によって一様ではない。髄液中に起炎菌が証明されるのは稀で、培養が陽性となるのは約6～22%といわれている。本シリーズでは、腰椎穿刺が行われた例は皆無であった。

(5) 手術方法

基本的にすべての脳膿瘍は外科的治療の対象となるが、CT/MRI導入によって早期診断が可能となり、最近では保存的に治療する傾向にある。本検討ではいずれも外科的手術が施行されており、保存的治療の是非を検証することはできないが、内科的療法の目安は、①多発性、②被膜形成が不十分、③

膿瘍サイズが小さい(2.5 – 3 cm以下)、④脳室に穿破する危険が少ないもの(被膜は、皮質側では厚く、白質・脳室側では薄い)などと言われている¹⁻⁶⁾。内科的治療が成功する例では、抗生物質投与により速やかに臨床的改善がみられる。投与1 – 2週間で臨床症状の改善または造影MRIでの増強領域の縮小がみられなければ、外科的治療を考慮すべきであろう。

手術方法としては、穿頭穿刺排膿、開頭吸引、開頭被膜外全摘出がある。穿頭でも開頭でも、治療成績に差はないといわれているが、最近ではCTガイド下定位的穿刺排膿が主流となりつつある¹⁾。当施設では開頭手術を原則としており、本シリーズにおいても、基底核部の2例を除き、開頭吸引法が施行されている。この開頭手術を優先する理由は、直視下にて安全に排膿ができ、膿瘍被膜内を抗生物質や生食水にて十分に洗浄することが可能であるからである。2003年前半までは、膿瘍被膜内にシリコンチューブを留置し、外ドレナージとして術後に抗生物質を注入してきたが、却って感染の危険を高めることが危惧されることから、2003年後半以降の症例ではドレナージは行っていない。被膜外全摘出術は2例に行われているが、いずれも排膿手術後に浮腫が増悪して減圧が必要となった症例である。被膜外全摘出術を優先するのは、外傷性頭蓋内異物に起因した脳膿瘍や真菌性膿瘍の場合であり、first lineの治療法としては手術侵襲が大きすぎると考えられる。

(6) 術後管理

術後は適切な抗生物質を十分に全身投与する。抗生物質の選択については一定の見解は得られていないが、経験的にはcefotaximeとmetronidazoleの併用が最も多く用いられている⁵⁾。投与期間は6 – 8週間が一般的である¹⁻⁶⁾。

治療効果の判定としては、血液検査での炎症反応は適切ではなく、造影CT/MRIでの残存増強域の変化が最も鋭敏といわれている。ただし、術後1 – 2週間では手術操作による反応性の増強効果がみられるので、注意が必要である。造影剤増強域の増大がみられても、神経症状に変化がなく、拡散強調画像で高信号病変がみられなければ、現行の抗生物質投与を継続すべきであり、再手術にふみ切る必要はないと考える。なお、CT/MRI画像での改善は臨床的改善よりも遅れるのが一般的である。治療完了後も増強域の残存がしばしばみられるが、3 – 4ヶ月後には自然消失する¹⁾。

ステロイドとしてはdexamethasoneやbetamethasoneが推奨される。ステロイドには線維性被膜形成を遅延させる作用がある一方、抗生物質の膿瘍への移行を妨げる可能性があり、その使用に対して否定的意見もある¹⁾。当施設では、周囲浮腫が強くなく、意識障害や頭蓋内圧亢進症状がみられなければ、ステロイドは使用していない。

(7) 転帰

本検討20例の退院時GOSは、GOOD RECOVERYが18例、MODERATELY DISABLEDが7例、SEVERLY DISABLEDが3例、SEVERLY DISABLEDが1例、VEGETATIVE SURVIVALが1例、DEADが1例であった。死亡した1例は胃癌術後に腹膜炎をきたし、DICを併発した症例であった。GOOD RECOVERYとMODERATELY DISABLEDを合わせた転帰良好は83%、死亡率は3%であり、少数例での検討ながら、この治療成績は従来の報告に比べて良好な結果となっている。

転帰を左右する主要因子としては、手術方法や投与抗生物質の差異は治療成績に影響を及ぼさないといわれている。生命予後を決定する最大の因子は、術前の意識レベルと脳室内穿破である¹⁾。本シリーズでは脳室内穿破にて意識障害をきたした視床部膿瘍の1例を経験したが、神経内視鏡下膿瘍内洗浄と脳室内ドレナージによる持続脳室内灌流療法にて独歩退院するまでに回復している。

結語

以上、過去10年間に経験した脳膿瘍手術症例30例を検証した。開頭手術による十分な排膿・洗浄と適切・十分な抗生物質投与によって、転帰良好83%、死亡3%と、従来の報告を凌駕する治療成績が得られた。MRI導入により脳膿瘍の早期診断が容易になっており、今後、手術法の進歩によって治療成績はさらに改善していくものと期待される。

文献

- 1) 太田富雄, 松谷雅夫 監修: 脳神経外科, 金芳堂, 京都, 2008, pp1475-1485.
- 2) Kao PT, Tseng HK, Liu CP, et al: Brain abscess: clinical analysis of 53 cases. J Microbiol Immunol Infect 36: 129-136, 2003.
- 3) Xiao F, Tseng MY, Teng JL, et al: Brain abscess: clinical experience and analysis of prognostic

- factors. Surg Neurol 63: 442-450, 2005.
- 4) Hakan T, Ceran N, Erdem I, et al: Bacterial brain abscess: an evaluation of 96 cases. J Infect 52: 359-366, 2006.
- 5) Carpenter J, Stapleton S, Holliman R: Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 26: 1-11, 2007.
- 6) Çavuşoğlu H, Kaya RA, Türkmenoglu ON, et al: Brain abscess: analysis of results in a series of 51 patients with a combined surgical and medical approach during an 11-year period. Neurosurg Focus 24: 1-7, 2008.
- 7) Britt RH, Enzmann DR: Clinical stages of human brain abscesses on serial CT scans after contrast infusion: computerized tomographic, neuropathological, and clinical correlations. J Neurosurg 59: 972-989, 1983.

シンポジウム 2

単純ヘルペス脳炎の治療

Therapeutic management of herpes simplex virus encephalitis

日本大学 医学部 内科学系 神経内科学分野 準教授

Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

亀井 聰

【要旨】 単純ヘルペス脳炎の死亡率はアシクロビルにより減少した。しかし、本症の転帰不良率・社会生活復帰率は未だ十分な成績ではない。従来、転帰不良要因として、30歳以上、抗ウイルス薬開始までの期間が4日以上、意識障害がGlasgow Coma Scaleで6点未満、頭部CTで病巣検出などの群間比較結果が報告されている。最近、我々は転帰影響要因を多変量解析で検討(Kamei S et al: 2005)し、年齢が若いほど、治療開始時の意識障害が軽度なほど、副腎皮質ステロイド薬(ST)を併用した方が転帰良好であることを報告した。この報告が、STの有用性を臨床的に確認し得た初めての報告である。さらに、髄液サイトカインの検討から、ST有用性のひとつの機序としてpro-inflammatory cytokineの產生抑制が考えられた報告(Kamei S et al: 2009 in press)。

Key words: 単純ヘルペス脳炎、転帰影響要因、多変量解析、副腎皮質ステロイド薬、サイトカイン、herpes simplex virus encephalitis, prognostic factor, multivariate analysis, corticosteroid, cytokine

1. はじめに

単純ヘルペス脳炎(Herpes simplex virus encephalitis: HSVE)は、散発性脳炎の中で最も発症頻度が高く、未治療での死亡率が高率で、患者の転帰の点から適切な早期治療が重要であり、神経学的な緊急事態(Neurological emergency)の一つとして位置づけられている。本邦における本症の年間発症頻度は、我々の行った全国調査にて355±103例であり、対人口100万あたり2.9±0.8例である¹⁾。本症の従来の抗ウイルス薬の治療成績のまとめ²⁻⁴⁾を表1に示す。本症の死亡率は、従来60~70%と極めて重篤な疾患であったが、アシクロビルの開発に

より、19~28%と減少した²⁻⁴⁾。しかし、近年日本神経感染症学会から公表されたHSVEの診療ガイドライン⁵⁾に準拠した第一選択薬であるアシクロビルによる治療にもかかわらず、高度後遺症を含めた転帰不良率は約3~5割と未だ高く、社会生活への復帰率も約半数である²⁻⁴⁾。最近、我々は本症の転帰影響要因を多変量解析にて分析し、急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用が転帰の上から有用で

表 1. 単純ヘルペス脳炎の治療成績

使用薬剤	死亡率	転帰不良率 (死亡+高度後遺症)	治療6ヶ月時点での 社会生活への復帰率
未治療	60~70%		
adenine-arabinoside	50~54%	65~79%	13~14%
アシクロビル	19~28%	33~53%	38~56%

(文献3および4より)

あることを明らかにした⁶⁾。現在、ヨーロッパにおいて、副腎皮質ステロイド薬併用の有効性についての多施設二重盲検による治験が進行中である。本稿では、本症の治療について最近の動向を中心に概説する。

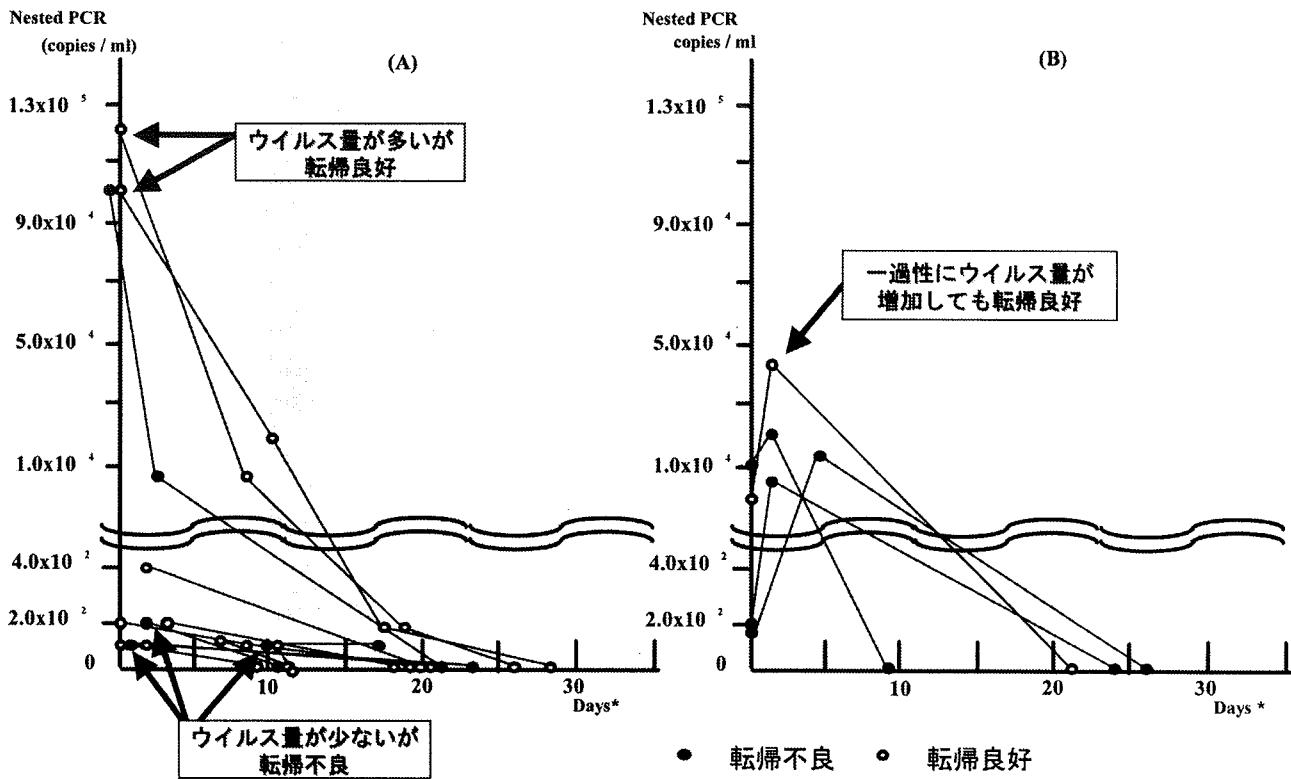
2. 本症の治療の動向

日本神経感染症学会によるガイドラインの治療指針(2005)²⁾では、本症「疑い例」の段階でアシクロビルを開始し、2週間の投与が推奨されている。しかし、先に述べたように、アシクロビルにより、死亡率は減少したが、未だ十分な治療成績ではなく、更なる改善を目指した治療薬や治療指針が必要であると考える。新たな治療指針を構築する場合、まず転帰影響要因の把握は重要であると考えた。

①本症の転帰影響要因

従来、転帰不良要因として、(1)30歳以上、(2)抗ウイルス薬開始までの期間が4日以上、(3)抗ウ

図1. 髄液中のウイルス量と転帰との関連



註: Days=アシクロビル開始後の病日

左のグラフAは、継時にウイルス量が減少した症例(14例)、右のグラフBは継時に一度ウイルス量が増加した症例(4例)である。白丸は転帰良好、黒丸は不良で表示した。結果は、グラフAに示したように、ウイルス量が多くても転帰良好例はあり、ウイルス量が少なくても不良例はある。また、一過性に増加する症例では転帰不良との過去の報告もあるが、転帰良好例も存在した。以上より、髄液中のウイルス量と転帰とは必ずしも関連を示さないと考えられる。

イルス薬開始時の意識障害がGlasgow Coma Scaleで6点未満、(4)治療開始時CTにて病巣を検出、および(5)初回髄液のpolymerase chain reaction(PCR)法による単純ヘルペスウイルス(HSV)-DNAが100コピー/ml以上が挙げられている⁷⁻¹⁰⁾。

しかし、いずれもcut off値が設定されている群間比較の結果である。つまり、31歳と70歳で転帰に対する影響度が同じといえるのか、髄液中のHSV-DNAが99コピーと100コピーで転帰に対する影響が異なるといえるのかとの疑問が残る。一方、転帰と髄液中ウイルス量との相関の有無は治療上重要で、もし相関するなら、初回の髄液PCR法の定量結果によりアシクロビルの投与量を可変させて治療するという治療指針が成り立つ。先に100コピー以上が転帰不良と紹介したが、ドイツからは関連しないとの報告¹¹⁾もある。自験18例の継時的な髄液中のウイルス量と転帰との関連を検討し報告¹²⁾した。我々の結果(図1)は、ドイツからの報告¹¹⁾と同様に、髄液中のウイルス量と転帰とは必

表2. 単純ヘルペス脳炎成人例の転帰影響要因の解析結果

変数	Odds 比	危険率	Odds 比	危険率
性	0.992	0.989	-	-
年齢	2.04	0.002	2.157	0.007
アシクロビル開始時の発症からの病日	1.097	0.144	-	-
アシクロビル開始時の意識障害(GCS)の程度	1.424	0.002	1.434	0.013
初回髄液の細胞数	1.000	0.784	-	-
経過中の髄液細胞数の最高値	1.000	0.801	-	-
初回髄液の蛋白濃度	1.001	0.730	-	-
経過中の髄液蛋白濃度の最高値	1.002	0.495	-	-
入院時頭部 CT での病巣検出の有無	6.222	0.044	4.131	0.181
初回頭部 MRI での病巣検出の有無	5.400	0.135	-	-
脳波における PLEDs の検出	1.050	0.936	-	-
副腎皮質ステロイドの併用の有無	3.467	0.041	7.877	0.045

註: GCS=Glasgow coma scale, PLEDs=周期性一側てんかん型放電
(文献6より)

ずしも関連を示さなかった。

このような状況で、我々は、HSVE45例を対象に多変量解析にて転帰影響要因を評価し報告⁶⁾した。検討項目は、性、年齢、抗ウイルス薬開始時の発症からの病日、抗ウイルス薬開始時の意識障害の程度、髄液所見の細胞数と蛋白濃度について初回値と経過中最高値、初回頭部コンピュータ断層写(CT)および磁気共鳴画像(MRI)による病巣検出の有無、脳波上の周期性一側てんかん型放電の有無、および副腎皮質ステロイド薬の併用の有無の12項目である。なお、年齢は実数、意識障害はGlasgow Coma Scaleのスコアにて評価した。解析結果を表2に示す。多変量解析にて、年齢は1歳あがるごとにOdds比が2.157と高く、抗ウイルス薬開始時の意識レベルでは、GCSが1点低下するごとにOdds比が1.434を示した。さらに、抗ウイルス薬使用時の副腎皮質ステロイド薬の併用が有意な結果として検出された。つまり、この結果から、年齢が若いほど、治療開始時の意識障害が軽度なほど、副腎皮質ステロイド薬を併用した方が転帰は良好であった。

②急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用

本症急性期の副腎皮質ステロイド薬の併用は、欧米での多数例でのアシクロビルとara-aとの臨床比較治験にて副腎皮質ステロイド薬の併用頻度は

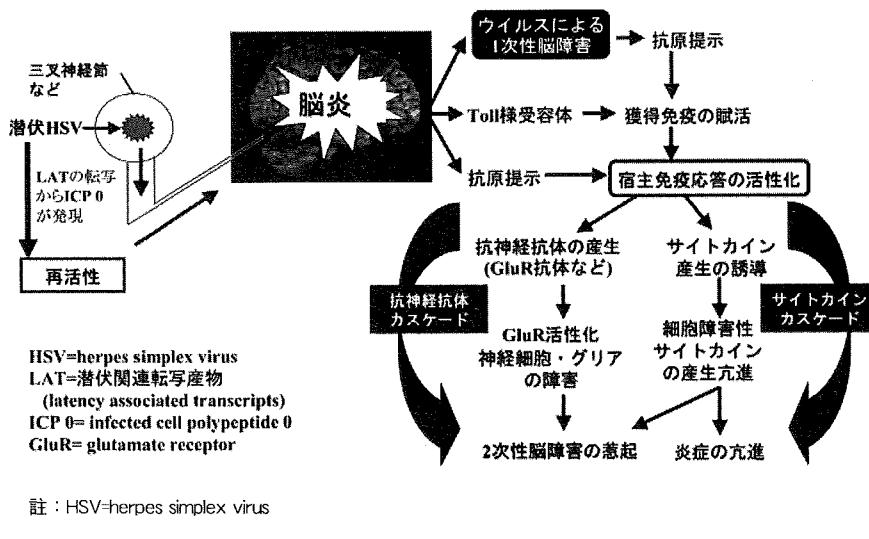
75、70%と高値である^{3、4)}。しかし、両薬剤間で副腎皮質ステロイド薬の使用頻度を合わせているだけで、その有用性については未検討であった。一方、最近の動物実験では、脳組織のウイルス量および病巣の広がりの検討にて、ウイルス量の減少はアシクロビル単独と比べ、副腎皮質ステロイド薬併用群で同様であり、病巣の広がりはアシクロビル単独より副腎皮質ステロイド薬併用群で縮小していたと報告¹³⁻¹⁵⁾されている。今回の我々の検討²⁾は、本症成人例の転帰において、副腎皮質ステロイド薬併用が臨床的に有用である可能性を初めて示唆した報告である。今回の検討で、副腎皮質ステロイド薬の併用が有意な転帰影響要因として検出されたため、併用例での副腎皮質ステロイド薬の治療実態を調べた。副腎皮質ステロイド薬の併用頻度は49%で、アシクロビル使用開始と同時に開始され、使用薬剤は、デキサメサゾンが多く、初回投与量は、一日あたりプレドニゾロン換算で平均64.6 mgで、使用期間は2日～6週間で平均約2週間、7日以上で漸減していた。しかし、今後の課題として、副腎皮質ステロイド薬併用の有用性を前向き二重盲検で確認すること、およびステロイドの開始時期、投与方法、さらには有効である機序の解明を挙げた。この我々の論文を基に、2007年10月から、ドイツを中心とした欧州において、本症成人例372例を目標症

例数とした、多施設二重盲検による副腎皮質ステロイド薬併用の有用性の検討がすでに開始されており、その結果が待たれる。

3. 発症病態からみた今後の治療戦略

HSVは比較的大きなDNAウイルスで、構造は外側からエンベロープ、テグメント、カプシド、そして中心のコアからなる。エンベロープには糖蛋白が表出しておらず、宿主免疫から認識される抗原や細胞レセプターに対するリガンドとして作用する。現在開発されているHSVワクチンはエンベロープの糖蛋白を標的としている。HSVを含むヘルペスウイルスの特徴として、神経細胞に潜伏感染することが挙げられる。粘膜・皮膚に初感染後、神経伝導性に伝播し、神経節などの神経細胞に潜伏感染するが、ときに回帰発症する。本症成人例の発症病態(図2)

図2. 本症成人例の発症病態



は、この回帰発症において三叉神経節などに潜伏感染していたウイルスが再活性化し、上行して脳炎を発症する。この潜伏感染、つまり免疫回避の機序は未だ十分に明らかでない。10年以上前に潜伏関連転写産物(latency associated transcripts: LAT)の存在が明らかにされ、当初はこれが潜伏感染の成立に関与すると考えられたが、現在ではむしろ再活性化に関連するとされている。現在では、潜伏HSVがLATの転写から、増殖感染で発現する前初期遺伝子、ICP(infected cell polypeptide) 0、介して再活性化し、上行性に脳にいき脳炎を発症すると考えられている¹⁶⁾。つまり、臨床では、脳障害を呈し

た状況に対し治療をおこない、現在、本症に使用できる抗ウイルス薬として、アシクロビルとadenine-arabinoside(ara-a)がある。本症の病態をHSVによる神経細胞障害、脳浮腫、および炎症に分けると、現在のアシクロビルやara-aはHSV自体に作用する。一方、副腎皮質ステロイド薬の有効性の機序として、脳浮腫の軽減のほか、炎症およびウイルスの死滅により惹起される急性期の炎症性サイトカインの放出抑制が考えられる。

我々は、本症の病態について自験HSVEの髄液を用いた経時的なサイトカイン濃度と抗グルタメート受容体(glutamate receptor: GluR)抗体の測定をおこない、本症ではインターロイキン(IL)-6の高値と高頻度に抗GluR抗体が検出されることを明らかにし、さらにSTの投与により髄液IL-6濃度が急速に減衰することも報告した^{17), 18)}。この結果に基づいた本症成人例の発症病態の仮説を図2に

示す。本症の病態を規定する要因として、①HSVによる一次性脳障害、および宿主免疫応答の活性化を基盤とした、②細胞障害性サイトカインと③抗神経抗体の両カスケードが想定された。一方、従来、感染動物などによる基礎的研究にて、インターフェロンやmonocyte chemotactic protein-1の他、神経細胞障害性に作用するIL-6の増加が報告¹⁵⁾されている。従って、本症における副腎皮質ステロイド薬の有用性の機序として、脳浮腫の軽減の他、②③の両カスケードの抑制が主たる機序でないかと我々は考えている。

このような最近の研究動向から今後の治療戦略について上記の発症病態に基づき考えた場合、まず、①HSVによる1次性脳障害については、(1)アシクロビルに反応せず遷延化する症例の存在から、アシクロビル耐性株の可能性が想定される。これに対する対応として、自施設では、早期のara-a併用が必要と考え、実施している。さらに、(2)再燃例などのHSV再増殖に対する対応としては、欧米で現在進行中の治験である、アシクロビル30mg/kg/日で2または3週間治療した後のバラシクロビル(本薬は経口薬で、消化管で吸収された後、加水分

解されアシクロビルに変化する)の3ヶ月の維持療法を併用が有用である可能性がある。その結果の報告が待たれる。そして、前述した(3)ガイドラインに準拠したacv投与では不十分な状況に対しては、先に示した高齢や意識障害高度などの転帰不良要因を有する患者に対する高用量または投与期間の延長などの、アシクロビル治療の再検討も今後は視野に入れる必要があると我々は考える。一方、病態仮説で提示した宿主免疫応答の活性化に基づき惹起される②と③の両カスケードについては、その抑制として、おそらく急性期のステロイド併用が有用と我々は考えている。

今後の更なる治療展開としては、アシクロビルやara-a以外の抗ウイルス薬の開発、さらに最近のHSVの基礎的研究から、HSVのnon-essential遺伝子の多くが免疫回避・アポトーシスなどのメカニズムを介し、発症・感染拡大に役割を担っていることが知られており、この部分への治療的手法の開発も考えられる。

参考文献

- 1) Kamei S, Takasu T: Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. Internal Medicine 39(11), 894-900, 2000.
- 2) Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgrad Med J 78:575-83, 2002.
- 3) Sk 嘉 denberg B ,Forsgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis: randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. Lancet 2:707-711,1984.
- 4) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 314:144-149, 1986.
- 5) 日本神経感染症学会:ヘルペス脳炎のガイドライン. Neuroinfection 10, 78-87, 2005.
- 6) Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al:Evaluation of combination therapy using both aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex encephalitis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 76(11), 1544-1549, 2005.
- 7) Whitley RJ, Lakeman F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. Clin Infect Dis 20:414-420, 1995.
- 8) Morawetz RB, Whitley RJ, Murphy DM. Experience with brain biopsy for suspected herpes encephalitis: a review of forty consecutive cases. Neurosurgery 12:654-657,1983.
- 9) Marton R, Gotlieb-Steimatsky T, Klein C, et al. Acute herpes simplex encephalitis: clinical assessment and prognostic data. Acta Neurol Scand 93:149-155,1996.
- 10) Domingues RB, Lakeman FD, Mayo MS, et al: Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. J Neurological Sciences 157: 148-153, 1998
- 11) Wildemann B, Ehrhart K, Storch-Hagenlocher B, et al. Quantitation of herpes simplex type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. Neurology 48:1341-1346,1997.
- 12) Kamei S, Takasu T, Morishima T, et al: Serial changes of intrathecal viral loads evaluated by chemiluminescence assay and nested PCR with aciclovir treatment in herpes simplex virus encephalitis. Internal Medicine 43, 796-801, 2004.
- 13) Thompson KA, Blessing WW, Wesselingh SL. Herpes simplex replication and dissemination is not increased by corticosteroid treatment in a rat model of focal herpes encephalitis. J Neurovirol 6, 25-32, 2000.
- 14) Meyding-Lamade UK, Oberlinner C, Rau PR, et al. Experimental herpes simplex virus encephalitis: a combination therapy of acyclovir and glucocorticoids reduces long-term magnetic resonance imaging abnormalities. J Neurovirol 9, 118-25, 2003.
- 15) Oshima M, Azuma H, Suzutani T, et al. Direct and mononuclear cell mediated effects on interleukin 6 production by glioma cells in infection with herpes simplex virus type 1. J Med Virol 63:252-258, 2001.
- 16) 皆川洋子. 単純ヘルペスウイルス(Herpes simplex virus)ミ多彩なウイルス遺伝子の感染病理における役割の解明と宿主の関与ー. ウィルス 52: 109-115, 2002.
- 17) 亀井 聰: 単純ヘルペス脳炎(HSVE)、非ヘル

ペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(Acute Juvenile Female Non-Herptic encephalitis: AJFNHE)における髄液中サイトカインの動態と抗グルタメート受容体(GluR)抗体の検出頻度からみた病態の相違.厚生労働科学研究費補助金. これらの健康科学研究事業. 急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究. 平成18年度総括・分担研究報告書(班長 高橋幸利). pp 53-55, 2007.

- 18) Kamei S, Taira N, Ishihara M, et al: Prognostic value of cerebrospinal fluid cytokine changes in herpes simplex virus encephalitis, Cytokine, 2009(in press).

シンポジウム 2

HAART 導入後の神経系 AIDS とその関連疾患 - 真菌性髄膜炎を含めて

岸田 修二

[要旨] 1997 年以降 HIV 感染症治療に対して HAART が導入された後、HIV 感染症は致死的疾患から慢性疾患へと変化した。抗レトロウイルス剤服用患者での神経疾患発症は原発・日和見ともに非常にまれとなり、新たな神経疾患発症のほとんどが未治療者である。しかし HAART 導入に伴い新たな疾患概念である免疫再構築症候群や軽症 HIV 脳症 / 慢性脳症、あるいは脳血管障害、非エイズ指標悪性腫瘍の中枢神経転移などの中枢神経合併症がみられることが多くなった。神経障害の発症は致死的あるいは高度な機能障害を後遺症とする率が高い。また HAART 導入により従来より臨床・病理学的に診断・治療が複雑性を増してきている。神経合併症は今後も重要な HIV 合併症であり、神経系 AIDS の発症機構の解明と治療戦略、そして HIV 神経合併症に精通した医師の養成などの対策は、ほかの先進国と異なり HIV/AIDS 患者が増加傾向にあるわが国にとって早急に解決されるべき課題である。

Key words : 高活性抗レトロウイルス療法 (HAART)、神経系 AIDS、免疫再構築症候群

はじめに

1997 年以降 HIV 感染症治療に高活性抗レトロウイルス療法 (HAART) が本格的に導入された後抗レトロウイルス剤服用患者での神経疾患発症は原発・日和見性疾患ともに非常にまれとなり、新たな神経疾患発症のほとんどが未治療者となった。しかし HAART 導入に伴い新たな疾患概念である免疫再構築症候群や軽症 HIV 脳症、あるいは脳血管障害などの中枢神経合併症がみられることが多くなった。HIV 感染者がわが国では増加傾向（図 1）にありこの認識は重要である。そこで今回 HAART が本格的に導入された以降に経験した主な神経系 AIDS を分析し、HAART の神経系 AIDS への影響と免疫再構築症候群ならびに HAART 治療中に発症することが予想される慢性脳症につき述べる。

1. 免疫再構築症候群とは

HIV 感染症に HAART が導入され、HIV 感染症の予後は劇的に改善し、日和見感染症や AIDS での死亡は少なくなった（図 1）。しかし免疫不全が進行した状態で HAART を開始した際に、一部の患者では治療によって鎮静化していた日和見感染症が悪化したり、新たに発症したりすることがある。これは HAART により HIV 負荷量が減少し、日和見感染症を起こす病原体などに対する免疫機能が急激に回復することによって、過度な炎症反応が引き起こされるためと考えられており、免疫再構築症候群 (IRIS)¹⁾ と称され、HAART の問題点の一つとなっている。IRIS の診断基準や予防・治療に関して確立されたものはないが、表 1 のような診断基準が提唱されている。

IRIS の最も一般的な型は日和見感染症に関するもので、HAART を開始する以前にはまだ発症していない潜在性日和見病原体が顕性化 (unmasking IRIS) するものと、すでに適切な治

図1 わが国でのHIV/AIDS感染者数、並びに死者数の推移

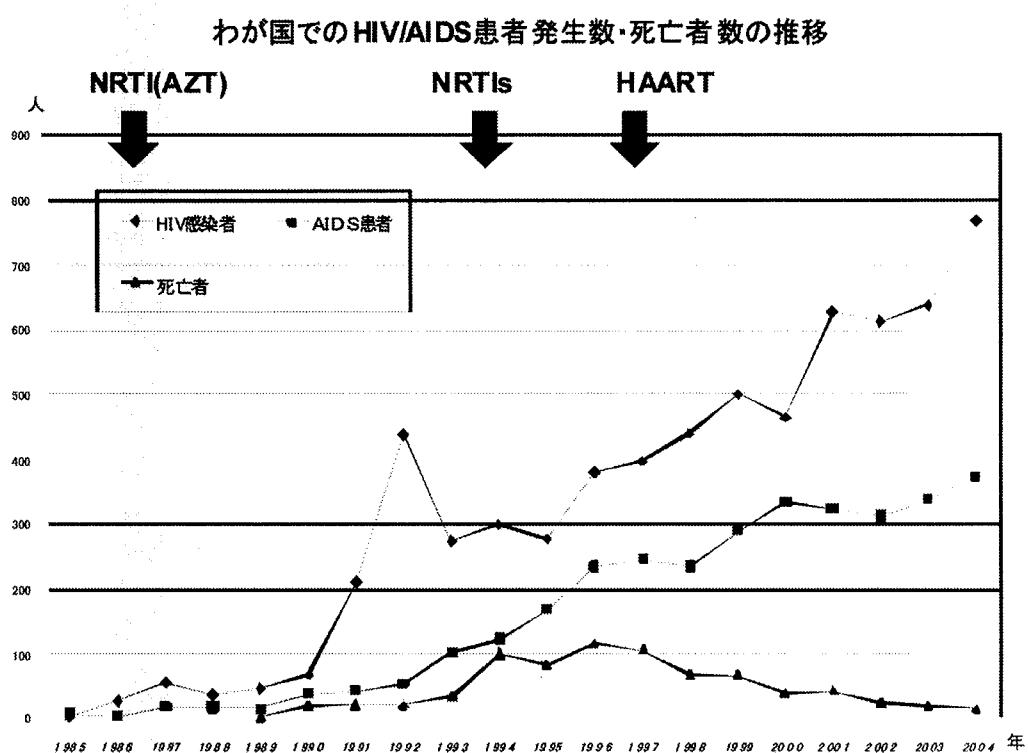


表1 免疫再構築症候群の診断基準

A) Shelburneらによる免疫再構築症候群の診断基準 ²⁾	
1) HIV陽性	
2) HAART治療中	
①HIV負荷量が治療開始前より減少	
②CD4陽性Tリバ球数が治療開始前より増加（但しHIVウイルス量減少より遅れても良い）	
3) 炎症を示唆する臨床症状	
4) 以下の臨床症状を除外	
既に診断されている日和見感染症で予測されうる臨床経過	
新たに発症した日和見感染症の予測されうる臨床経過	
治療の副作用	
B) Riedelらによる神経系免疫再構築症候群の診断基準 ³⁾	
1) 神経症状の悪化	
2) 新しい神経放射線学的所見の出現、悪化、	
3) 血中HIV負荷量の $1\log_{10}$ 以上の減少	
4) 新たに獲得した疾患や、以前に獲得した疾患の通常の臨床経過として説明困難な症状の存在	
5) 病理組織でT細胞の浸潤が認められるもの	

療により症状が軽快していたに関わらず、逆説的(paradoxical IRIS)に悪化するものがみられる。そのほかに膠原病の悪化など自己免疫性IRIS、腫瘍の増悪など腫瘍性IRIS、そのほか様々な抗原に対する炎症性IRISと分類⁴⁾される。IRISの報告は多くあるが、ほとんどretrospectiveなものであることから、正確な発症頻度は不明であるが、HAARTを開始した患者の17～25%に、治療開始後3ヶ月以内に出現する⁴⁾。最もよく見られるものは、結核、非定型抗酸菌症、帶状疱疹、サイトメガロウイルス感染症(網膜炎)、クリプトコッカス症である。中枢神経系IRISの報告は少ないが、クリプトコッカス症のほか、進行性多巣性白質脳症もよくみられ、まれにHIV脳炎に関するIRISの報告がある。

2. 1997年以降に経験した主な神経系AIDSの分析と代表例の呈示

1997年～2008年経験した神経系AIDS症例の内訳とHAART導入数、その転帰、免疫再構築症候群の発症数などをまとめたのが表2である。

すなわち、

- HIV脳症(AIDS指標疾患としての重篤なHIV脳症)20例はすべて抗レトロウイルス剤未治療者に発症していた。そのうちHAARTが導入できた15例のうち死亡は4名であり、

- HAART治療者に延命効果を認めた。
- クリプトコッカス性髄膜炎15例はすべて抗レトロウイルス未治療者に発症しており、HAARTが導入ができた7例の生命予後は良好(1例のみ死亡)であった。しかしparadoxicalな免疫再構築症候群を発症し臨床症状が増悪例が3例みられ、そのために1例は死亡の転帰をとり、また免疫再構築症候群に対し、HAARTを中断せざるを得なかった。免疫再構築症候群の発症例はHAART開始時の髄液中クリプトコッカス抗原価が非発症例に比べ高い傾向にあった(表4)。
 - トキソプラズマ症は17例であり、そのうち1例はHAART開始後にunmaskingな免疫再構築症候群として発症した。HAARTが導入できた9名の生命予後は良好でparadoxicalな免疫再構築症候群の発症はみられなかった。
 - サイトメガロウイルス脳炎は11例で、unmaskingな免疫再構築として発症した1例以外すべて抗レトロウイルス剤未治療者である。HAARTを導入できた4例中1例でparadoxicalな免疫再構築症候群を発症した。生存はHAART導入した1例のみでサイトメガロウイルス脳炎の予後は不良であつた。
 - HIV関連進行性多巣性白質脳症6例のうちHAART開始後unmaskingな型で2例発症した。進行性多巣性白質脳症は全例HAART導入

表2 1997年以降に経験した神経系AIDS症例

1997年～2008年6月の主な自験Neuro-AIDS症例

疾患	症例数	HAART導入数	免疫再構築症候群発症数			死亡数	HAART導入例の死亡数
			顕性化	逆説性	計		
クリプトコッカス髄膜炎	15	8	0	3	3 (40%)	4 不明4	1(13%)
サイトメガロウイルス脳炎	11	5	1	1	2 (40%)	10	4(80%)
トキソプラズマ脳炎	17	9	1	0	1 (11%)	6 不明3	1(11%)
進行性多巣性白質脳症	6	6	2	4	6 (100%)	1	1(HAART中止)(17%)
HIV脳症	20	15	0	0	0	9 不明1	4(27%) 不明1

入により免疫再構築症候群を発症したが、いずれも12ヶ月以上生存しており、生命に逼迫する重症な免疫再構築症候群にはステロイドパルスが有用であった(図2)。

3. 免疫再構築症候群の病理学的検討

中枢神経系免疫再構築症候群の病態生理に関しては、どのようなT細胞が浸潤するのか、どのような抗原を標的にするのか、どのようにして急速に神経症状の悪化を来す神経障害を起こすのかは十分明らかになっていない。これまでHIV脳炎、進行性多巣性白質脳症など報告^{5,6)}のあった数少ない病理報告では、重篤な免疫再構築症候群はCD8陽性T

表4 HAARTを導入したHIV合併クリプトコッカス性髄膜炎の症例

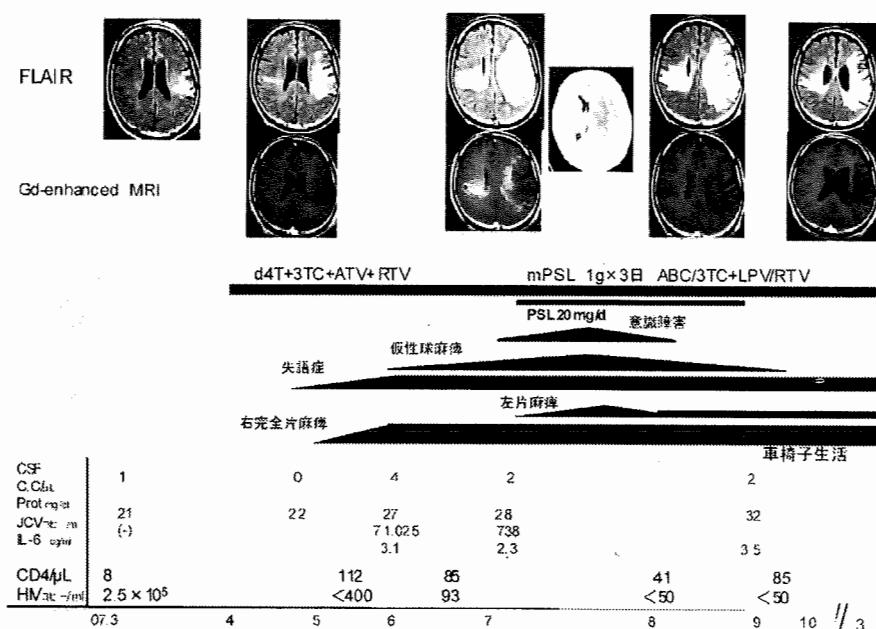
1997年～2007年のクリプトコッカス髄膜炎に対するHAART導入例

症例	CSF-CrAg 治療前	CSF-CrAg HAART導入時	期間(日)	髄液培養 HAART導入時	IRIS	転帰
1	8192	128	106	陰性	発症	死亡
2	128	32	178	陰性	—	外来
3	16	16	38	陰性	—	外来
4	16	4	38	陰性	—	外来
5	256	16	81	陰性	—	外来
6	65536	1024	177	陰性	発症	HAART中止
7	128	256	86	陰性	発症	HAART中止
8	131072	64	231	陰性	—	外来

CSF-CrAg: 髄液クリプトコッカス抗原値

- 抗真菌薬治療の開始からHAART導入までの期間は、中央値で96日
- 3例がIRIS発症、そのうち2例がHAART中止、1例が死亡
- IRIS発症例は、HAART開始時のCSF-CrAgが高値

図2 免疫再構築症候群を発症し、ステロイドパルス療法が有用であった進行性多巣性白質脳症の1例



リンパ球を主体とする浸潤細胞が血管周囲性にみられている。本邦で報告のあった免疫再構築症候群を発症した HIV 白質脳症⁷⁾、進行性多巣性白質脳症⁸⁾では血管周囲性に顕著なリンパ球浸潤がみられ、その内容は CD8 陽性 T リンパ球が主で、CD4 陽性 T リンパ球は殆どみられない。Gray ら⁹⁾は HIV 脳炎と進行性多巣性白質脳症を含む 8 例の中核神経免疫再構築症候群の生検および剖検例の病理学的検討を行い、浸潤細胞は CD8 陽性 T リンパ球が主であるが、比較的良好な経過を示した例では炎症反応が少なく、かつ顕著なマクロファージ活性と CD4 陽性 T リンパ球の浸潤がみられたのに比べ、致死的免疫再構築症候群は炎症反応が顕著で、ほとんど CD8 陽性細胞障害性 T リンパ球のみであったことから、致死的免疫再構築症候群は CD8 陽性と CD4 陽性 T リンパ球のバランスの調節障害から起こるとしている。このような報告例から推察すると免疫再構築症候群は CD8 陽性細胞障害性 T リンパ球が主として関与していると考えられる。一方自験例¹⁰⁾の免疫再構築症候群を起こした非定型抗酸菌性脳炎では肉芽腫性脳炎がみられた。

4. HAART 治療中に発症した HIV 脳症

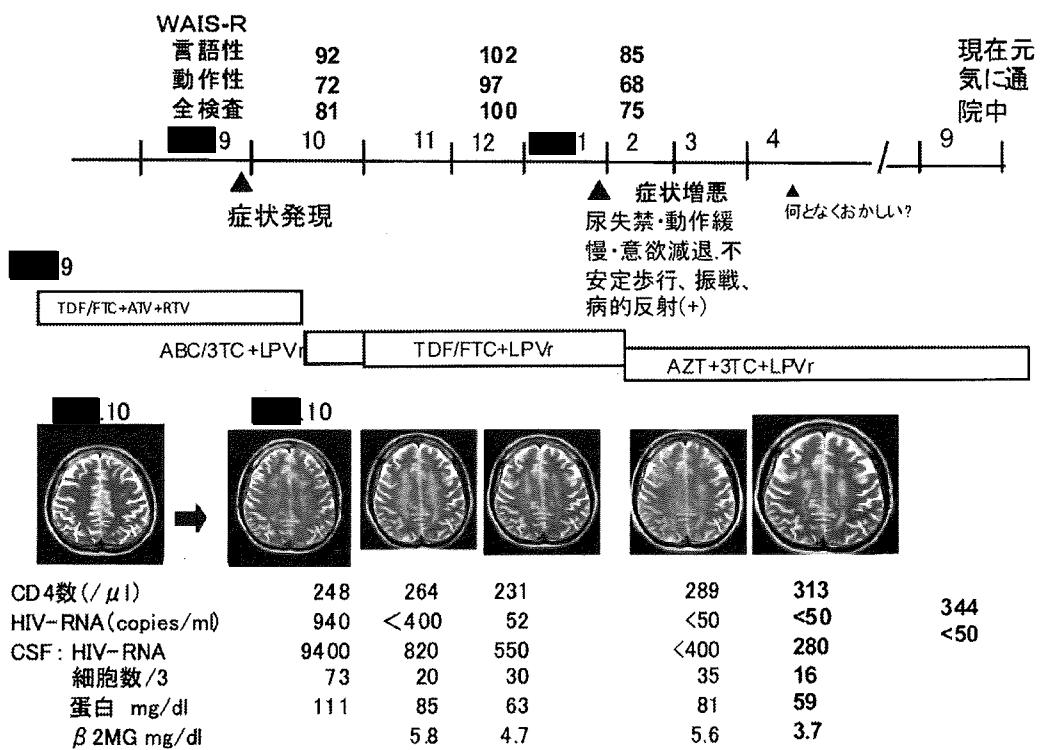
HIV 感染治療に HAART が導入されて以来、導入以前にみられていた亜急性進行性経過をとる重篤な HIV 脳症は減少し、軽症型の脳症の増加が指摘されてきており、一方、HAART 導入後の HIV 脳症は HIV 抑制が不十分な患者に発症する慢性活動性脳症、HIV が十分抑制された状態での慢性非活動性脳症などの亜型を示す慢性脳症などこれまでとは異なる脳症が発症するだろうと仮定^{11, 12)}されている。今回仮説を支持する症例を経験した。

症例(図 3)：42 歳 男性 同性愛者。病歴：

■年 1月 HIV (+) と判明、その当時 CD4 (+) T リンパ球数 760/ μ L であった。その後 2 年くらい外来通院していたが、その後中断していた。■年 5 月左眼の視力障害を自覚し、サイトメガロウイルス(CMV)網膜炎と診断され入院加療した。同年 9 月 TVD (FTC/TDF) +ATV+RTV からなる HAART を導入した。CD4 (+) T リンパ球数 73/ μ L、HIV-RNA 8.8×10^5 コピー/ml。導入約 3 週後に CMV 網膜炎が再燃したがガンシクロビル投与で網膜炎は鎮静化した。その後経過観察していたが、CD4 (+) T リンパ球数 $> 200/\mu\text{L}$ となつても HIV-RNA は検出限界以下にならなかった。

■年 9 月頃から頭痛と気分の落ち込みあり、仕

図 3 HAART 治療中に発症した HIV 脳症の経過



事も退職してしまった。9月14日神経科受診し、うつ状態として抗うつ剤 amoxapine 25mg/日処方された後から急速に脱力感、動作緩慢、歩行困難、発語不良、手の振るえを自覚した。

神経所見では仮面様顔貌、緩慢な応答・動作、手指姿勢時振戦、すり足で緩慢な歩行、深部反射亢進所見を認めた。入院時検査所見では末梢血 CD4(+) T リンパ球数 248/μL、CD4(+) T リンパ球数/CD8(+) T リンパ球数 = 0.22、HIV-RNA 9.4 × 10²/ml、髄液所見：細胞数 73/3 (M:N=71:2)、総蛋白 111mg/dl、糖 48mg/dl、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹ウイルスおよび CMV の各 PCR 検査 (-)、HIV-RNA 9.4 × 10³/ml であった。脳 MRIT2 強調並びに FLAIR 画像で左右対称性に広範囲な白質高信号域を認めた。

臨床症状から薬剤性パーキンソニズムと判断し amoxapine を中止したところ、姿勢時振戦、深部反射亢進以外の症状は改善、まもなくうつ症状も消失したが、脳 MRI 所見を考慮し、HIV 脳症として精査と治療を行った。WAIS-R では言語性 IQ 92 に比べ動作性 IQ 72 と低下し全検査 IQ 81 であり、既に獲得している知識を状況に応じて活用する能力障害、思考過程の緩慢化、注意力の障害、耐久力低下がみられた。10月中旬これまで服用していた TVD (FTC/TDF) + ATV+RTV を EZC (ABC/3TC) + LPV/RTV に HAART 処方を変更した。10月末の髄液検査では細胞数 26/3 (M)、総蛋白 86mg/dl、糖 44mg/dl、β 2 MG 5.5mg/L、HIV-RNA 1.8 × 10³ コピ-/ml であった。10月30日から皮疹、発熱など ABC の副作用と思われる症状が出現したため HAART 処方を TVD+LPV/RTV に変更した。11月9日の髄液検査では細胞数 20/3 (M:N=18:2)、総蛋白 85mg/dl、糖 44mg/dl、β 2 MG 5.8mg/L、neopterin 46pmol/ml、HIV-RNA 8.2 × 10²、末梢血 CD4(+) T リンパ球数 264/μL、HIV-RNA < 400 コピ-/ml と末梢血 HIV 負荷量の減少にくらべ、髄液ウイルス負荷量は減少してきたものの、髄液ウイルス負荷量は末梢血より高く、髄液免疫活性も高い状態であった。脳 MRI では前回に比べさらに大脳白質、脳幹部での T2 強調、FLAIR 画像での異常が増強した。12月中旬、神経症状を再評価した。CD4(+) T リンパ球数 231/μL、HIV-RNA 52 コピ-/ml と末梢血でのウイルス抑制は効果的と思われたが、髄液：細胞数 30/3 (M)、総蛋白 63mg/dl、糖 50mg/dl、β 2 MG 4.7mg/L、HIV-RNA 550 コピー/ml と未だ免疫活性の上昇と髄液中 HIV 負荷量は充分抑制されていなかった。しかし

神経心理検査では WAIS-R でも言語性 IQ 102、動作性 IQ 97、全検査 IQ 100 であり、特に動作性 IQ のうち遂行機能の著しい改善を認め、また脳 MRI での白質脳症所見は改善傾向を示した。しかしながら

■年2月再び意欲減退、動作緩慢、不安定な歩行、尿失禁など再燃を示し、WAIS-R で言語性 IQ 85、動作性 IQ 68、前検査 IQ 75 と神経心理学的検査で悪化を認めたため、HAART 内容をより一層髄液移行性の高い AZT + 3 TC + LPV/RTV に変更した。その後症状の再燃なく、現在元気に通院中である。

高活性抗レトロウイルス療法の導入以来、治療を受けている HIV 感染患者の多くで、HIV 複製が抑制され、免疫の回復をもたらし、その結果 AIDS 関連疾患による死亡率は減少した。HAART の影響は中枢神経系にも及び HIV 関連中枢疾患、中枢神経日和見感染症の発症率も減少している。HAART により末梢および髄液双方で HIV が効果的に抑制されていることの結果である。しかしながら HAART を受けている患者でも約 20% に認知障害がみられることや ALLRT 調査での前向き調査でもとくに CD4(+) リンパ球数が 200/μL 以下で HAART を開始した患者で認知機能障害が発症することが報告されている^{13, 14)}。HIV は身体感染早期から中枢神経系に感染するため、HAART により血漿ウイルス負荷量が抑制され、免疫再構築が生じても、特に HAART 失敗例では中枢神経系に存在している HIV を抑制出来なく複製・増殖を来す可能性があり慢性活動性脳症を発症することが予想される。

最後に HAART により大多数の患者は治療の恩恵を被っているが、HIV 感染患者の中には特に免疫不全の進行した段階で HAART を開始した場合には、脳内で HIV が残存し、複製する結果、慢性進行性脳障害を来す可能性が高い。抗ウイルス薬の中でも特にプロテアーゼ阻害薬は脳血液閂門を通過しにくく、中枢神経組織が HIV のリザーバーとなる可能性が指摘されている。HAART 中であっても髄液中 HIV-RNA 量が血中より高い場合などは HAART 処方は中枢神経移行性を考慮した処方が必要であるなど、末梢、中枢神経系双方での効果的な HIV 抑制に配慮することが神経障害発症防止に重要であるし、軽微な認知障害を見逃さないための神経合併症に配慮した経過観察が求められる。

おわりに

わが国ではHIV感染／AIDS患者は増加傾向にあり、神経症状を発症して受診する患者も多くなると思われる。今後は抗レトロウイルス剤未治療者にみる神経合併症に加え、HAART導入患者にみる新たな神経症状が加わるため臨床・病理学的に診断・治療が複雑性を増していく。神経合併症は今後も重要なHIV合併症であり、神経系AIDSの発症機構の解明と新たな治療戦略が必要である。

文 献

- 1) Shelburne SA 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Medicine Baltimore 81: 213-227,2002.
- 2) Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ: Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. J Antimicrob Chemother 57:167-170,2006.
- 3) Riedel DJ, Pardo CA, McArthur J, et al: TherapyInsight: CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. Nat Clin Pract Neurol 2:557-565,2006.
- 4) Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy : pathogenesis, clinical manifestations and management. Drugs 68:191-208,2008.
- 5) Miller RF, Isaacson PG, Hall-Craggs M, et al: Cerebral CD8+ lymphocytosis in HIV-1 infected patients with immune restoration induced by HAART. Acta Neuropathol 108:17-23,2004.
- 6) Vendrely A, Bienvenu B, Gasnault J, et al: Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. Acta Neuropathol 109:449-455,2005.
- 7) 鈴木博義、伊藤俊広、佐藤 功、ほか: Highly active anti-retroviral therapy (HAART) 中のHIV感染患者に発症した大脳白質を主座とする脳症の1剖検例. 厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業) NeuroAIDSの発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の構築研究 平成19年度総括・分担研究報告書 2008, pp.34-35.
- 8) 今村栄次、山下拓史、福原敏行、ほか:高活性抗レトロウイルス療法により免疫再構築症候群をきたしたAIDSにともなう進行性多巣性白質脳症の1剖検例. 臨床神經 47: 650-656,2007.
- 9) Gray F, Bazille C, Adle-Biassette H, et al: Central nervous system immune reconstitution disease in acquired immunodeficiency syndrome patients receiving highly active antiretroviral treatment. J Neurovirol 11 Suppl 3:16-22,2005.
- 10) Kishida S, Ajisawa A: Probable cerebral Mycobacterium avium complex-related immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected patient. Intern Med 47:1349-1354,2008.
- 11) McArthur JC, Haughey N, Gartner S, et al: Human immunodeficiency virus-associated dementia: An evolving disease. J NeuroVirol 9:205-221,2003.
- 12) Brew BJ: Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. AIDS 18 suppl 1: S75-S78, 2004.
- 13) Navia BA, Rostasy K: The AIDS dementia complex: Clinical and basic neuroscience with implications for novel molecular therapies. Neurotox Res 8: 3-24,2005.
- 14) Robertson KR, Smurzynski M, Parson TD, et al: The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. AIDS 21: 1915-1921,2007.

ワークショップ「若年女性に好発する脳炎」

若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎

Acute Juvenile Female Non-Herpetic encephalitis (AJFNHE)

全国調査の報告

亀井 聰

[要旨] 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (AJFNHE) の全国調査を行った。病因が確定できなかった非ヘルペス性脳炎・脳症で、急性期に重篤で 1 ヶ月以上の遷延化もしくは死亡した症例を調査した。年間発症率は約 0.3/人口 100 万。女性は 85%。平均年齢は 26 歳。平均在院は 180 日。気道感染の前駆 65%、初発は発熱と精神症状が 90% と多く、経過中は意識障害 92%、急激な血圧変動 78%、痙攣 65%、不随意運動 55% であった。中枢性呼吸障害は 70% で認め、多くが人工呼吸器管理されていた。MRI は辺縁系の異常が 26%、正常 74% であった。抗グルタメート受容体抗体は 67% で検出された。死亡 7%、生存 93% であった。後遺症は高次機能障害・精神症状・てんかんが多かった。腫瘍は 39% で認め、卵巣奇形腫が多かった。

Key words: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎、全国調査、抗グルタメート受容体抗体、卵巣奇形腫、acute juvenile female non-herpetic encephalitis, nationwide survey, anti-glutamate receptor antibody, ovarian teratoma

はじめに

1997 年に、若年女性で精神症状にて発症し、急性期に意識障害・痙攣などの重篤な病像を呈し、遷延経過を示すも、長期予後は良好な 5 症例を、教室の西村らが報告¹⁾した。その後、自験脳炎の一連 89 例の解析から、このような症例群は、従来知られている脳炎と異なる特徴を有する疾患であることを明らかにし、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herpetic encephalitis : AJFNHE) として提唱した²⁾。

一方、2007 年にペンシルバニア大学の Dalmau J らは、卵巣奇形腫に合併した脳炎をまとめ、抗 N-methyl-d-aspartate receptor (NMDAR) 脳炎として報告³⁾した。さらに、この脳炎の臨床像が AJFNHE と類似していることから、Iizuka T らは、AJFNHE と臨床診断した 4 例について、Dalmau J らによる抗 NMDAR NR1/NR2 heteromer 抗体

を検討し、全例陽性を示し、3 例にて卵巣奇形腫を確認したと報告⁴⁾した。本稿では、最近、我々が実施し報告した AJFNHE の全国調査の概要⁵⁾について述べる。

1. 目的

本邦における AJFNHE の発症頻度、地域差、臨床症状・症候、神経抗体の検出を含む検査所見、治療実態および転帰、さらに腫瘍の合併頻度について把握するのを目的に全国調査をおこなった。

2. 対象・方法

病因が確定できなかった非ヘルペス性の脳炎・脳症で、急性期に重篤で 1 ヶ月以上の遷延化もしくは死亡した症例を対象に、全国 200 床以上の内科、

表1. 地域別の本症年間発症者数

地域	推定年間発症数(人/10 ⁶ 人口)	地域差
北海道	0.39	
東北	0.43	
関東	0.25	
中部-北陸	0.20	
近畿-中国	0.50	
四国	0.36	
九州-沖縄	0.32	

* Ryan test

神経内科、救急救命科、小児科の5030施設にアンケート調査を実施した。なお、インフルエンザ関連脳症やヒトヘルペス(HHV)-6脳炎など、脳炎の病因が確定もしくは推定された症例および非ヘルペス性についてのデータが記載されていない症例は対象から除外した。調査基準の合致を確認した症例(年間発症率については、2004年4月から2007年3月の3年間の症例)を対象として、①年間発症率と地域差、②性別、③発症年齢・在院期間、④臨床症状・症候、⑤検査所見、⑥治療実態・転帰および⑦腫瘍の合併について検討した。有効回答は1279施設(25%)で、基準合致は90例であった。なお、地域差は統計学的にRyan testを用いて評価した。また、この調査は、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の診断・治療・予防に関する包括的研究」(主任研究者:国立精神・神経センター病院 久野貞子)の分担研究として実施した。

3. 結 果

①年間発症率と地域差

2005年の人口統計を基にした調査期間の年間発症率は人口100万あたり0.33例であった。なお、有意な地域差はなかった(表1)。

②性別

女性が85%と多くかった。しかし、一方で男性例も15%でみられた。

③発症年齢・在院期間

発症時年齢は平均26歳、在院期間は平均で180日であった。

④臨床症状・症候

上気道感染症などの前駆症状が6割以上の症例でみられ、初発症状は発熱と精神症状が各々9割と高率であった。経過中では、意識障害が9割以上の患者でみられ、急激な血圧変動が約8割、痙攣が65%、不随意運動が55%で出現していた。なお、発症から神経症候の改善を認めるまでの期間は平均で149日を要していた。呼吸障害は、入院時には30%の症例であったが、全経過中では中枢性低換気は71%に増加し、経過中に人工呼吸器管理を要した症例は78%であった。人工呼吸器の装着期間は、平均102日、最大は933日を要していた。

⑤検査所見

入院時の初回髄液所見は、軽度の変化であった。脳波では、全般性徐波や発作性異常を89%の症例で認め、頭部MRIでは、約3/4の症例で異常を検出せず、1/4で側頭葉内側に異常信号を認めた。

抗神経抗体は、高橋らによるNMDA受容体の単一サブユニットを標識する抗グルタメート受容体(GluR)抗体⁶⁾は、検討した24例中16例(67%)にて、血清または髄液において検出されていた。一方、Dalmau JのNMDAR NR1/NR2 heteromer抗体³⁾は検討した4例中、全例で陽性であった。

⑥治療実態・転帰

集積例の治療実態は、抗ウイルス薬が89%の症例で投与され、副腎皮質ステロイド薬も83%と多く、免疫グロブリン大量療法は32%、血液浄化は3%であった。転帰は、死亡が7%、退院し社会復帰が46%、家庭に戻れたのが37%と、急性期重篤で遷延化するが、長期予後は比較的良好であった。

(図1)。後遺症は、高次機能障害39%、精神症状23%、てんかん23%が多かった。

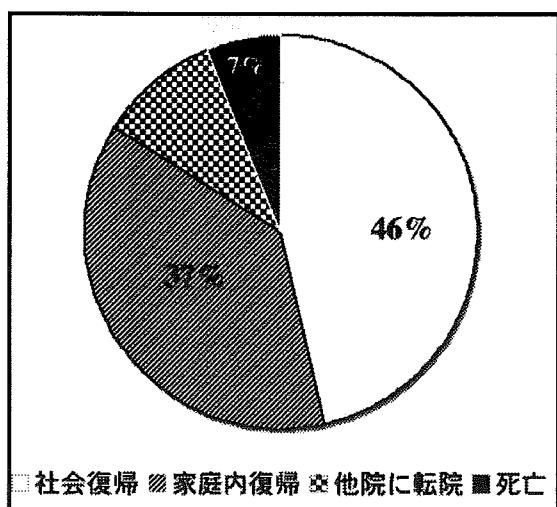
⑦腫瘍の合併

精査された59例中約4割で腫瘍が確認された。腫瘍の詳細について記載のあった症例で、全例が卵巣腫瘍であった。しかも、奇形腫が最も多かった。

4. 考 察

今回の集積例は若年女性に好発し、極めて均一の臨床像を呈し、従来AJFNHEとして報告されたもの²⁾と合致していた。つまり、若年成人女性に好発

図1. 本症の転帰

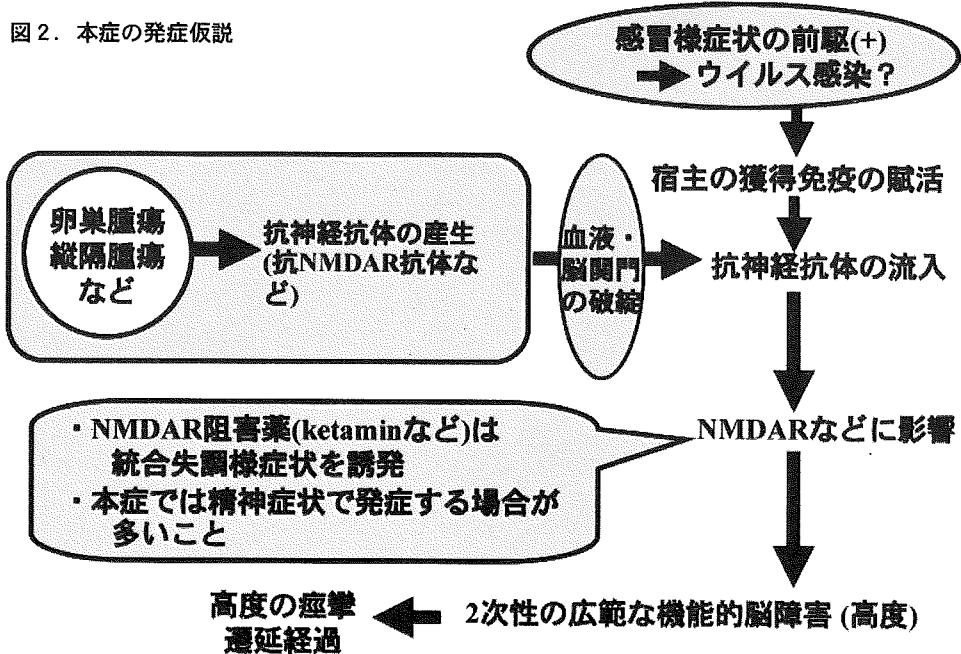


し、発熱・精神症状で発症し、意識障害・痙攣・不随意運動を呈し、人工呼吸器を要す場合多く、急性期は重篤で各種治療に抵抗を示し遷延化するが長期予後は比較的良好で、抗NMDA型のGluR抗体を高頻度に検出し、卵巣腫瘍、特に奇形腫との関連が示唆された。

さらに、今回の調査で、本症の年間発症率が人口100万あたり0.33であること、発症率に地域差がないこと、呼吸障害は約7割と高頻度に出現し、人工呼吸器管理されていたこと、急性期は重篤だが、長期予後は良好であること、腫瘍合併が約4割で確認され、卵巣奇形腫が多いことを明らかにした。抗NMDAR関連脳炎とAJFNHEの臨床像ほぼ同一であると考えられ、AJFNHEが特異な臨床像から捉えた疾患概念なのに対し、抗NMDAR関連脳炎は腫瘍と関連した抗体から捉えた疾患概念と考えられる。

本症の発症仮説を(図2)に示す。卵巣腫瘍や縦隔腫瘍などから抗NMDAR抗体などの抗神経抗体が産生していると考える。しかし、卵巣奇形腫の全例が本症を発症する訳でなく、本症の発症にはトリガーがあると考える。多くの症例で感冒様症状の前駆があることより、おそらくウイルス感染などにより、宿主獲得免疫の賦活を基盤に、血液脳関門の破綻から抗体が流入しすると考えられる。従来、ケタミンなどのNMDAR阻害薬は統合失調様症状を誘発すること、本症では精神症状で発症する場合が多いことをあわせ考えると、この抗体がNMDARな

図2. 本症の発症仮説



どに影響し、2次性の広範な機能的脳障害を呈して高度の痙攣、遷延経過を呈すると想定される。

しかしながら、問題点として、抗NMDAR抗体陰性例の病因、男性例の病因、卵巣奇形腫がMR-Iでも確認できない症例の病因、本症では日本人の報告が多い理由、またなぜ本症は若年成人に好発するのか、そして、長期予後が良好である理由はなにか、さらには本質的に、本症は脳炎なのかあるいは脳症なのかなどが挙げられる。これら未解決の課題については、今後の検討課題と考える。

5. 結語

AJFNHEの全国調査をおこなった。その結果から、本症の年間発症率が人口100万あたり約0.3であること、発症率に地域差がないこと、呼吸障害は約7割と高頻度に出現し、人工呼吸器管理されていたこと、急性期は重篤であるが、急性期を乗り切れれば長期予後は良好であること、および腫瘍合併が約4割で確認され、卵巣奇形腫が最も多いことを明らかにした。

文献

1. 西村敏樹, 三木健司, 小川克彦ほか: 無菌性非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態—若年女性におこり、強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰比較的良好な1群について—, Neuroinfection 1997;2:74-6.
2. 亀井聰. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis: AJFNHE). 神經研究の進歩 2004;48, 827-36.
3. Dalmau J, Tassoudis E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 2007;61:25-36.
4. Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. Neurology 2008;70:504-11.
5. Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, et al. Nationwide Survey of Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis in Japan-Relationship to Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. Intern Med 2009 (in print).
6. Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsia partialis continua. Neurology 2003;61:891-896.

ワークショップ

当科における抗 NMDA レセプター抗体関連脳炎 3 症例の検討

嶋崎 晴雄¹⁾ 浅利 さやか¹⁾ 粟津 由実²⁾
滑川 道人¹⁾ Josep Dalmau³⁾ 中野 今治¹⁾

1. 自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門

2. 東京都立神経病院 脳神経内科

3. Division of Neuro-oncology, Department of Neurology, University of Pennsylvania

[要旨]当科に入院した、NR1/NR2 heteromerに対する抗体が陽性の、抗 NMDA レセプター抗体関連脳炎 3 症例について検討した。卵巣腫瘍が発見されたのは 2 例であった。腫瘍を早期に切除し免疫療法を行った例がそれらを思考しなかった例に比べ、回復は速かった。抗体価の高く、腫瘍が見つからなかった例は、症状が再燃し、死亡した。これらの経過は多数例の報告と一致した。

脳炎の急性期に卵巣腫瘍が見つからなくても、回復後に発見されることがあり、慎重な経過観察が必要である。また、一般に急性期の症状は重篤であるが、回復しうる病態であるので、早期の腫瘍検索と切除や免疫療法、急性期の全身管理が重要であると考えられた。

Key words :脳炎、抗 NMDA レセプター抗体、NR1/NR2 ヘテロマー、卵巣奇形腫、Encephalitis、Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody、NR1/NR2 heteromer、Ovarian teratoma.

はじめに

傍腫瘍性辺縁系脳炎は、比較的まれな神経疾患で、短期記憶障害や、けいれん、種々の精神症状を伴うことが特徴的である。しばしば肺小細胞癌や、精巣胚細胞腫、乳腺癌に伴い、まれではあるが卵巣奇形腫に伴うと報告されていた¹。日本からもそれまで、卵巣奇形腫に伴う辺縁系脳炎は幾例か報告はあったが^{2, 3}その疾患と関連する自己抗体は不明であった。2005 年に、卵巣奇形腫と、精神症状や低換気を伴う傍腫瘍性脳炎の原因として、海馬神経細胞膜と突起に、抗 EFA6A(exchange factor for ADP-ribosylation factor 6A) 抗体と共に局在する抗体が存在すること

が報告された^{4, 5}。

我々も 2005 年 11 月に、卵巣奇形腫を伴った同様の症状を呈した脳炎例の発症時の検体を送り、調べて頂いたところ、もう一例の日本からの症例⁶と共に、その抗体が陽性であることが判明した⁷。その後、さらにその抗体の解析が進み、2007 年に、精神症状、記憶障害、痙攣、意識障害、中枢性低換気などを呈し、急性期は重篤であるが比較的予後良好で、卵巣奇形腫を伴った脳炎 12 例（前述の当科症例を含む）に於いて、NMDA レセプターの NR1/NR2 heteromerに対する抗体が陽性であることが見出された⁸。しかし、症例の集積が進むに従い、その後この NMDA レセプターの NR1/

NR2 heteromerに対する抗体が陽性の脳炎98例では、卵巣奇形腫などの腫瘍合併は59%であるとされた⁹。尚、この抗体はGluR ε2(NR 2B)に対するものとは異なっている。その後、本邦からも同様の症例の報告がいくつかなされている¹⁰⁻¹³。

一方、従来、本邦を中心に報告されている、亀井らにより提唱された疾患概念である、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(Acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJFNHE) 14と本症の臨床症状や経過は類似しており、両者の異同が注目を集めている。AJFNHEの一部は、卵巣奇形腫に伴う傍腫瘍性脳炎でないかといわれている。今回、我々は、当院に入院した類似の症状、経過を辿った非ヘルペス性の若年女性脳炎例について、retrospectiveに検討したので報告する。

対象と方法

対象は、当院に入院し、精神症状、記憶障害、痙攣、不随意運動、中枢性低換気などを呈した若年女性の脳炎例3例とした。それらの臨床症状を検討し、卵巣奇形腫の有無を検索した。また、保存検体中のNMDAレセプターのNR1/NR2 heteromerに対する抗体を測定した。

症例

症例1は22歳の女性。臨床経過を(図1)に示す。

頭痛、発熱、感情失禁、興奮状態で発症し、当院入院となった。入院時、体温は38.4°Cであった。神経学的には、場所や時間の失見当識、性格変化、意識障害がみられた。感情失禁のためMMSEは施行できなかった。髄液では、単核球と蛋白の上昇がみられたが、単純ヘルペスをはじめ各種ウイルス検査は陰性であった。また、血清では抗核抗体や抗甲状腺抗体は陰性であった。脳波は1-2Hzのδ波で、頭部MRIはごく軽度側頭葉内側にFLAIRで高信号が認められた。各種腫瘍マーカー(CEA, CA19-9, SCC, CA125, NSE, ProGRP)は正常範囲で、入院中の腹部エコーでは、卵巣腫瘍は指摘されなかった。その後、けいれん、顔面、四肢の不随意運動、唾液分泌過多、低換気状態となり、人工呼吸と静脈麻酔薬により鎮静が必要となり、集中治療室に入室した。治療は、ステロイドパルス療法、抗ウイルス薬投与を行った。他の免疫療法も検討し両親に提案したが、了承が得られず行い得なかった。

経過は遷延し、人工呼吸は約3ヶ月間離脱できず、口や顔面を中心とする不随意運動も約2ヶ月半続いた。発症約3ヶ月後より、徐々に意識は改善し、誤嚥性肺炎や敗血症を何度か起こしたが、発熱も徐々に治まった。この頃よりうつ状態となり抗うつ薬による治療を必要としたが、徐々に見当識も改善し、

図1. 症例1の臨床経過

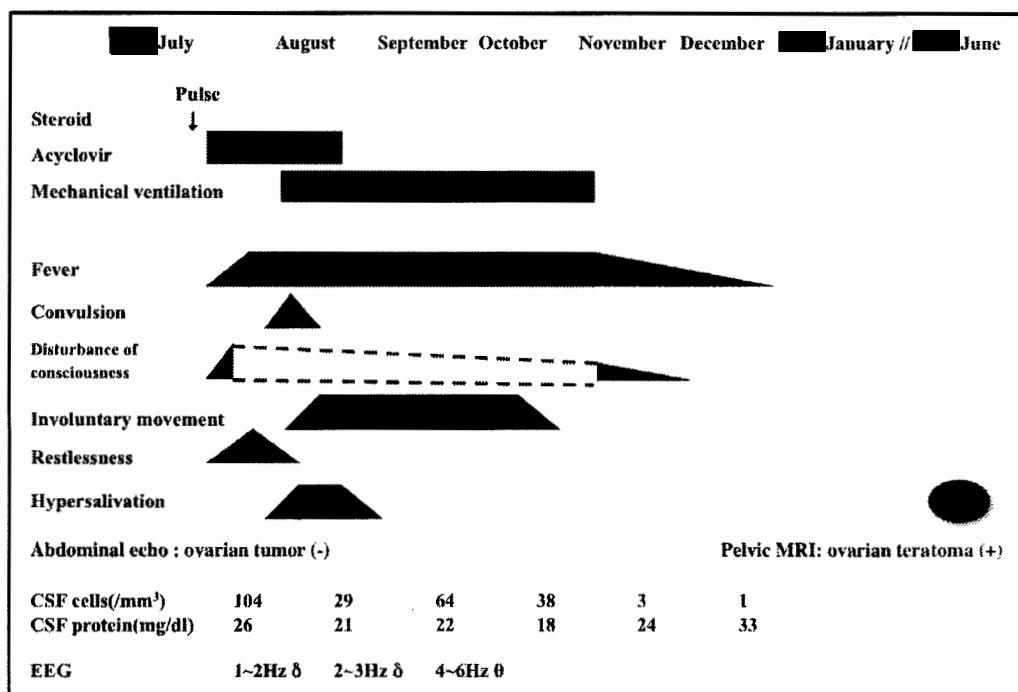


図 2. 症例 2 の臨床経過

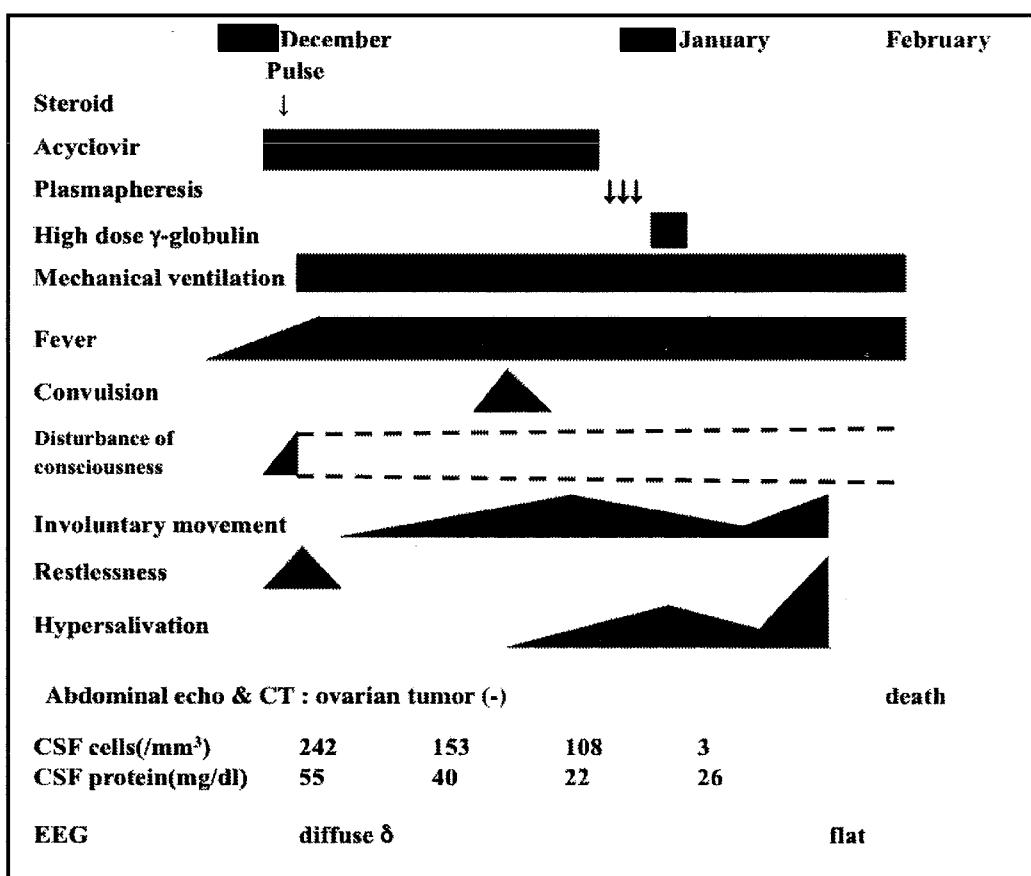
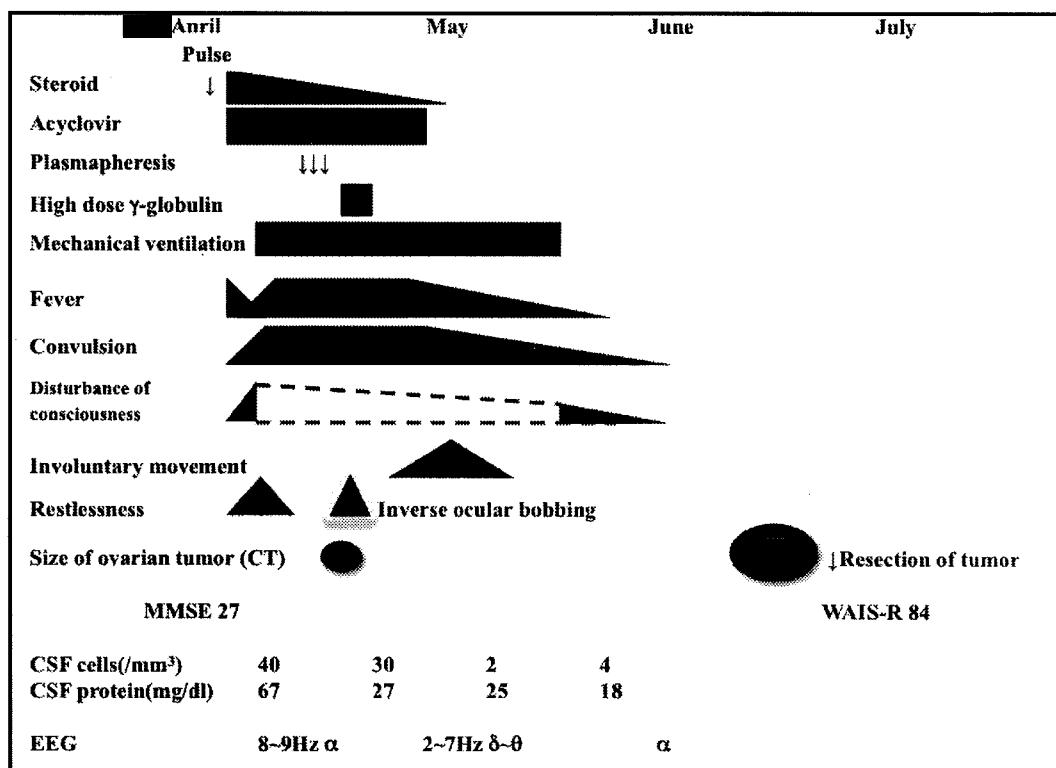


図 3. 症例 3 の臨床経過



発症約5ヶ月半で、軽度の記憶力障害を残すも自宅退院となった。

その後、発症約2年後に就職し、外来通院していたが、けいれん発作を起こし、抗痙攣薬を退院約3年後より再開した。

発症約4年後に骨盤部MRIを行ったところ、右卵巣に約5cmの奇形腫が見つかり、■■■年11月末に摘出術を行った。病理組織は、成熟奇形腫であった。現在は、パート職に就いている。

症例2は19歳の女性。臨床経過を(図2)に示す。

頭痛、発熱、嘔気で発症し、感情失禁が出現し、当院に入院となった。入院時、体温は38.2°Cで、神経学的には失見当識、項部硬直を認めた。髄液検査は単核球優位の細胞增多と軽度蛋白上昇を認め、各種ウイルス検査は陰性であった。脳波はびまん性にδ波がみられた。頭部MRIでは、ごく軽度側頭葉内側にFLAIRで高信号が認められた。腹部エコーとCTでは卵巣腫瘍は見つからなかった。

その後、せん妄や幻覚、意識障害が出現。けいれん、口や顔面、四肢の不随意運動、唾液分泌過多、低換気状態となり、人工呼吸と静脈麻酔薬により鎮静が必要となり、集中治療室に入室した。治療は、ステロイドパルス療法、抗ウイルス薬投与、血漿交換を行った。ガンマグロブリン大量療法も試みたが、顆粒球減少の副作用が出現し3日間で中止した。

不随意運動や唾液分泌過多は約1ヶ月続き、一時軽減傾向であったが、再増悪した。その後敗血症性ショックとなり、低血圧、急性腎不全、DICとなつた。抗生素や透析をはじめ、集中治療を行った。その後心停止し、蘇生したが、脳幹反射はなくなり、全経過約2ヶ月で死亡した。剖検は得られなかった。

症例3は、30歳女性。臨床経過を(図3)に示す^{7, 15-17}。

頭痛、発熱、嘔気で発症し、失見当識、意識障害が出現し、当院入院となった。入院時体温は37.8°Cで、神経学的には近時記憶障害を認めた。髄液は、単核球優位の細胞增多と軽度蛋白上昇を認め、各種ウイルス検査は陰性であった。また、血清の膠原病関連検査や抗甲状腺抗体は陰性であった。入院時の脳波はslow αであった。頭部MRIでは、側頭葉内側と海馬にFLAIRで軽度高信号が認められた。この所見は発症2月後には消失していた。その後、けいれん、興奮、不穏状態、顔面、四肢の不随意運動が出現し、低換気状態となり、集中治療室に入室した。唾液や胃液の分泌過多や、時々徐脈や血圧低下が認められたが、すぐに回復した。一過性にinverse ocular bobbingが観察された¹⁸。また、

腹部CTで約5cmの右卵巣腫瘍を指摘されたが、この時点では、全身状態が不良で、腫瘍摘出は見送られた。治療は、ステロイドパルス療法、抗ウイルス薬投与、血漿交換、ガンマグロブリン大量療法を行った。

経過は症例1に比べ速やかに改善傾向となり、人工呼吸は約1ヶ月半で離脱し、口や顔面を中心とする不随意運動も約2週間のみであった。発症約1ヶ月後より、徐々に意識は改善し、発熱も治まってきた。徐々に見当識も改善したが、発症2ヶ月後より、便秘がひどくなり、腹部膨満が著明となった。骨盤部MRIでは、卵巣腫瘍が急速に増大し直径が約2倍となり、破裂の危険性があるため、腫瘍を摘出した。病理は未熟奇形腫で、未熟な神経組織が含まれていた。発症約4ヶ月で、自宅退院となった。退院前のWAIS-Rは、84だった。その後、外来通院していたが、再発無く、1年後に元の職業に復帰した。

結果

表に3例の臨床症状、検査所見、治療、転帰を示した。

初発症状は、頭痛、発熱、失見当識、感情失禁、不穏などであった。全身痙攣や口顔面、四肢の難治性不随意運動は全例にみられた。うち2例では歯が折れてしまい、歯科でインプラント治療を要した。眼位や眼球運動では、skew deviation, disconjugation, oculogyric crisisやinverse ocular bobbingという異常所見が観察された。自律神経症状として、中枢性低換気、血圧不安定や唾液分泌過多が認められた。

また、2例で抗癲癇薬や抗生素、免疫グロブリン製剤に対する過敏症がみられ、3例とも人工呼吸管理を数週間要した。

髄液では単核球優位の軽度の細胞・蛋白增多が、また、脳波は全例急性期に徐波を呈していた。頭部MRI所見では、3症例ともFLAIRで極軽度から軽度の側頭葉内側のhigh intensityが認められた(図4)。

3例中2例で卵巣腫瘍が発見された(図5)。症例1では、発症約4年後に見つかり、組織は成熟奇形腫であった。また、症例3では入院中に見つかり、組織は未熟奇形腫であった。腫瘍マーカーは、症例1と3で測定したが、症例3で卵巣奇形腫が増大した時にはCA19-9とCA125が上昇していた。

発症直後の保存髄液中のNMDAレセプターの

表. 3 症例の臨床所見

Patient No	1	2	3
Onset age (year), Gender	22, F	19, F	30, F
Initial symptoms (Prodromes)	emotional incontinence, restlessness, fever, headache	disorientation, emotional incontinence, fever, headache, nausea	disorientation, fever, headache, nausea
Seizure	clonic	clonic	tonic
Orofacial&limb dyskinesia	+	+	+
Durations of dyskinesia	9 weeks	> 5 weeks	2 weeks
Eye position, movement	oculogyric crisis	disconjugation	skew deviation, inverse ocular bobbing
Autonomic instability	+	+	+
Hypersalivation	+	+	+
Hypersensitivity	-	immunoglobulin	phenytoin, antibiotics
Time for ventilatory assist	12 weeks	> 6 weeks	6 weeks
Hospital stay (months)	5.5	2	3.5
CSF cell (/microliter)	104	242	40
CSF protein (mg/dl)	26	55	67
CSF glucose (mg/dl)	70	48	67
MRI (FLAIR) high intensity	slightly in bilateral medial temporal lobes	slightly in bilateral medial temporal lobes	slightly in medial temporal, hippocampus
EEG	δ	δ	θ-δ
Ovarian teratoma	mature cystic	(not detected)	immature
Tumor marker (CA19-9, CA125)	not elevated	(not examined)	elevated in second examination
Time to tumor diagnosis	47 months	-	2 months (0.5 mo)
NR1 antibody titer in CSF (rfu, normal < 5000)	444556	2197200	31360
Therapy	CS, Tumor Resection	CS, PP, IVIg	CS, PP, IVIg, Tumor Resection
Outcome	recovery (1 year 8 months) w/ epilepsy	death (2 months)	full recovery (1 year)

rfu: relative fluorescence units

NR1/NR2 heteromerに対する抗体は、全例で陽性であった（図6）。また、症例3では、髄液中の抗N末-GluR ε 2 (NR2B)抗体も陽性であった。また、髄液中 IgM-δ 2 抗体と血清中 IgG-ε 2 抗体も発症約3週間後の検体で陽性であった²⁰。一方、症例3の血清では、他の傍腫瘍性神経症候群関連抗体（抗Yo, Hu, Ri, CV2 (CRMP-5), Tr, Ma-2, amphiphysin, voltage-gated potassium channel 1 抗体）は陰性であった。

治療として、1例で亜急性期に、1例で慢性期に卵巣腫瘍摘出を行い、3例とも免疫療法（ステロイドは3例全例、γグロブリン大量療法は2例、血漿交換は2例）を施行した。

転帰は、腫瘍摘出、免疫療法を行った1例は完全回復で、急性期にステロイドのみ行った1例は経過が遷延したが、てんかんを残すも社会復帰した。腫瘍が見つからず、免疫療法のみを行った1例は敗血性ショックにより死亡した。

図4. 3症例の頭部MRI(FLAIR)。症例1、2ともFLAIRでごく軽度の側頭葉内側のhigh intensityを、症例3では軽度の側頭葉内側と海馬にhigh intensityが認められた。

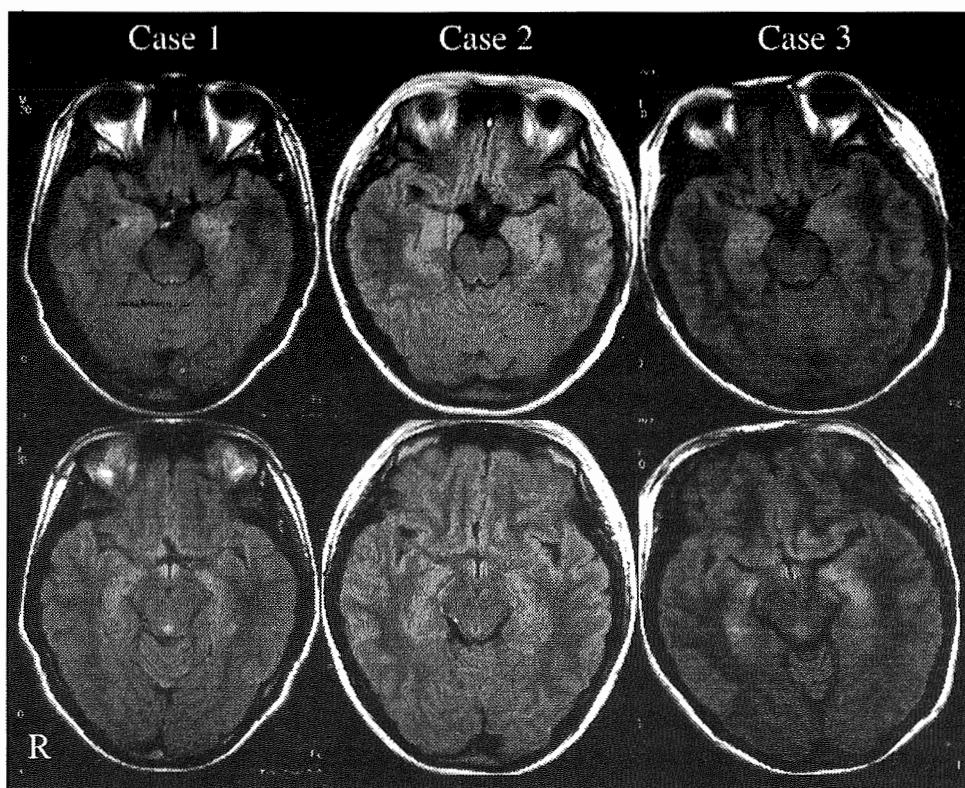
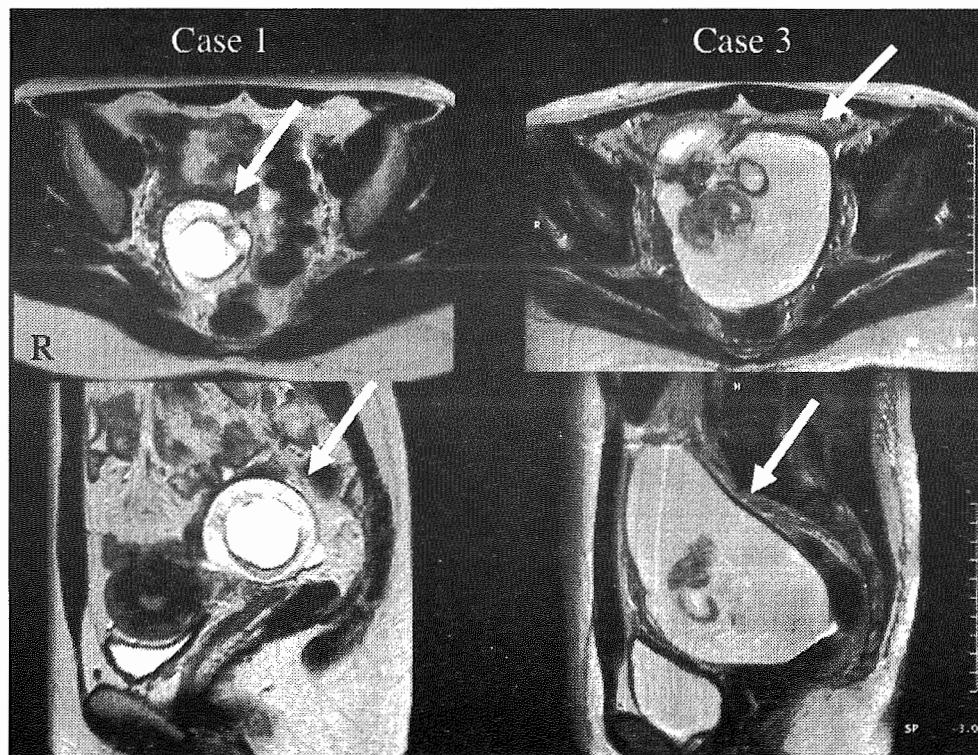


図5. 症例1と3の骨盤MRI(T2強調)。症例1の発症4年後の、症例3の発症2ヶ月後の骨盤MR 1である。症例1では直径約5cm、症例3では約10cm×15cmの右卵巣奇形腫が認められた。

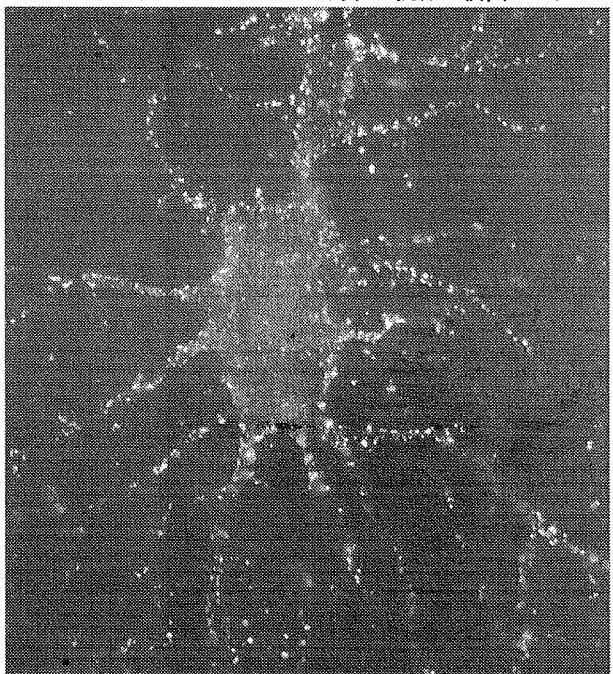


考 察

これら 3 例の急性期の臨床像はほぼ同一であったが、生存例 2 例では、回復に要する時間は、積極的な免疫療法を行い、早期に腫瘍摘出した症例が速かった。症例 1 と同様に、腫瘍を摘出せずに回復した例の報告 10 もあるが、多数例の検討では、腫瘍の治療をしないか遅れました場合は、早期に行つた場合に比べ重篤な後遺症を残すか死亡する率が高いことが判明した⁹。

NMDA レセプター抗体関連脳炎の重症度は、不完全ながら抗体価と相関するといわれている(Prof. J. Dalmau, written communication, July 2008)。また、腫瘍合併例では、一般に抗体価が高いと報告されている⁹。症例 2 は、3 例のうちでもっとも抗体価が高く、重症と推定され、腫瘍を合併していた可能性が高いが、行い得た検査の範囲では同定できなかった。その後、積極的な免疫療法を行つたにも関わらず、症状が再燃し、不幸な転帰をとった。腫瘍が見つからない例では、重篤な後遺症を残す例や症状再燃例、死亡例が多いと報告されている⁹。症例 3 は比較的早期に腫瘍を治療し、後遺症無く脳炎は治癒した。症例 1 では、腫瘍発見が遅れ、脳炎は治まったがてんかんなど後遺症を残した。これら 3 例の臨床経過、重症度と抗体価の関係は多数例の検討⁹とほぼ一致した。

図 6. 隆液中の抗 NMDA レセプター抗体の検出。症例 3 の隆液を、ラット培養海馬神経細胞と反応させ、NMDA レセプターの NR1/NR2 heteromer に対する抗体を検出した。



ステロイド、ガンマグロブリン、血漿交換の他に有効と考えられる治療法として、急性期の卵巣腫瘍摘出^{11, 21}、腫瘍に対する化学療法²²、cyclophosphamide^{21, 23}, rituximab¹³ 投与を行つた例が報告されており、今後多数例での検討結果が待たれる。

卵巣腫瘍の検索は、MRI がもっとも感度がよいと考えられる。一般に本疾患の急性期は不穏や不随意運動、けいれんや中枢性低換気のため、安静がとれず人工呼吸が必要で、MRI は困難なことが多い。しかし、小さな腫瘍の場合、エコーや CT では発見が困難なこともある。早期に卵巣腫瘍を発見することは、診断と治療に重要なため、可能な限り MRI を行つることが望ましいと思われた。

NMDA レセプター抗体関連脳炎発症のメカニズムとして、急性の EB ウィルス感染による血液脳関門の破壊により、抗体が中枢神経系へ移行しやすくなり発症したと推定する報告²⁴がある。しかし、我々は、症例 3 で EB ウィルス関連抗体を検討したが、急性の EB ウィルス感染の根拠は証明出来なかつた。さらに、58 症例での検討では、53 例で血液脳関門は保たれており、髄液中の抗体濃度が血清中より高いことから、髄腔内での産生が考えられている⁹。

NMDA レセプター抗体関連脳炎の眼症状は、不随意に両眼球が発作的に上転する眼球回転発作(oculogyric crisis)が多いと報告されている²⁵。症例 1 では、oculogyric crisis がみられたが、症例 3 では、inverse ocular bobbing が観察されたのが特異的であった。Inverse ocular bobbing は、ocular dippingともいわれ、ゆっくりとした眼球の下方への動きと、速い正中へ戻る運動を繰り返す。一般に、低酸素脳症^{26, 27} や痙攣重積後²⁸などのびまん性脳傷害の時にみられ、脳局在症候としての意義はない²⁹ とされる。

最後に、入院中に卵巣腫瘍が見つかなくとも脳炎症状回復後に発見されることがあり、長期の注意深いフォローアップの重要性を認識した。さらに、一般的に急性期の症状は重篤であるが、回復しうる病態であるので、早期の腫瘍発見・切除や免疫療法試行、急性期の敗血症の治療など全身管理が重要であると考えられた。

謝 辞

症例 3 の抗 GluR ε 2 抗体を測定して頂きました、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

臨床研究部の高橋幸利先生、同症例の傍腫瘍性神経症候群関連抗体を測定して頂きました、新潟大学脳研究所神経内科（現 金沢医科大学脳脊髄神経治療学）の田中恵子先生に深謝致します。また、当演題をワークショップに選んでいただきました、日本大学神経内科の亀井聰先生、水谷智彦先生に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al: Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123 : 1481-1494, 2000.
- 2) Okamura H, Oomori N, Uchitomi Y: An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet* 350: 488, 1997.
- 3) Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, et al: Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 95: 367-373, 1997.
- 4) Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al: Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 128: 1764-1777, 2005.
- 5) Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al: Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 58: 594-604, 2005.
- 6) Koide R, Shimizu T, Koike K, et al: EFA6A-like antibodies in paraneoplastic encephalitis associated with immature ovarian teratoma: a case report. *J Neurooncol* 81: 71-74, 2007.
- 7) Shimazaki H, Ando Y, Nakano I, et al: Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurones of the hippocampus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 324-325, 2007.
- 8) Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007.
- 9) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7: 1091-1098, 2008.
- 10) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 70: 504-511, 2008.
- 11) Seki M, Suzuki S, Iizuka T, et al: Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 324-326, 2008.
- 12) Kataoka H, Dalmau J, Ueno S: Paraneoplastic encephalitis associated with ovarian teratoma and N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Eur J Neurol* 15: e5-6, 2008.
- 13) Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, et al: Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. *Neurology* 71: 1921-1923, 2008.
- 14) 亀井聰：若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎。神経研究の進歩 48: 827-836, 2004.
- 15) 嶋崎晴雄, 安藤喜仁, 青木葉子, ほか：経過中に卵巣奇形腫の急速な増大を來したグルタミン酸レセプター抗体陽性辺縁系脳炎の1例(会). NEUROINFECTION 10: 134, 2005.
- 16) 嶋崎晴雄, 安藤喜仁, 森田光哉, ほか：海馬神経細胞膜に対する抗体を認めた可逆性辺縁系脳炎の一例(会). 臨床神経学 47: 464, 2007.
- 17) Shimazaki H, Ando Y, Nakano I, et al: Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurones of the hippocampus. *BMJ Case Report* (in press).
- 18) Shimazaki H, Morita M, Nakano I, et al: Inverse Ocular Bobbing in a Patient With Encephalitis Associated With Antibodies to the N-methyl-D-aspartate Receptor. *Arch Neurol* 65: 1251, 2008.
- 19) Takahashi Y: Epitope of autoantibodies to N-methyl-D-aspartate receptor heteromers in paraneoplastic limbic encephalitis. *Ann Neurol* 64: 110-111, 2008.
- 20) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, ほか：傍腫瘍性に脳炎症状を呈したと思われる7症例の抗GluR ε 2自己抗体(会). 神経免疫学 14: 71, 2006.
- 21) Sansing LH, Tuzun E, Ko MW, et al: A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 3: 291-296, 2007.
- 22) Eker A, Saka E, Dalmau J, et al: Testicular teratoma and anti-N-methyl-D-aspartate receptor-associated encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 1082-1083, 2008.
- 23) Wilder-Smith EP, Ng ES: The writing on the wall. *Lancet* 372: 344, 2008.

- 24) Zermansky AJ, Sherrington CS: Anti-NMDA receptor mediated autoimmune encephalitis associated with an ovarian teratoma (abstr). J Neurol Neurosurg Psychiatry 79: 355-356, 2008.
- 25) Ko MW, Dalmau J, Galletta SL: Neuro-ophthalmologic manifestations of paraneoplastic syndromes. J Neuroophthalmol 28: 58-68, 2008.
- 26) Ropper AH: Ocular dipping in anoxic coma. Arch Neurol 38: 297-299, 1981.
- 27) Oh YM, Jeong SH, Kim JS: Ocular dipping and ping-pong gaze in hypoxic encephalopathy. Neurology 68: 222, 2007.
- 28) Mehler MF: The clinical spectrum of ocular bobbing and ocular dipping. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51: 725-727, 1988.
- 29) Stark SR, Masucci EF, Kurtzke JF: Ocular dipping. Neurology 34: 391-393, 1984.

ワークショップ

卵巣奇形腫に合併した非ヘルペス性辺縁系脳炎の2例

平山 幹生¹⁾ 松井 克至¹⁾ 梅村 敬治郎²⁾野崎 康伸¹⁾ 寺尾 心一¹⁾ Josep Dalmau³⁾

1) 春日井市民病院神経内科

2) 碧南市民病院神経内科

3) Department of Neurology, University of Pennsylvania

[要旨] 卵巣奇形腫を合併し辺縁系脳炎を呈した抗 N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR) 脳炎の2例を報告した。1例目は巨大な卵巣奇形腫があり、腫瘍切除後、神経症状は緩やかに改善した。2例目は当初、卵巣奇形腫が小さく、その存在が見過ごされていた。多種類の抗てんかん薬に反応しないけいれん発作や口顔面を主とする激しい不随意運動が見られた。腫瘍摘出後、軽度の改善が見られたが、病状は遷延している。この脳炎の臨床症状と病態について、最新の知見をもとに考察した。

Key words : 抗 NMDA 受容体脳炎、抗 NMDA 受容体、卵巣奇形腫、不随意運動、病態

Anti-NMDA receptor encephalitis, Anti-NMDA receptor, ovary teratoma, involuntary movement, pathogenesis

はじめに

最近、卵巣奇形腫を合併した若年女性に発症する非ヘルペス性辺縁系脳炎患者血清、髄液中に抗 N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR) 抗体が存在することが報告され、注目を集めている¹⁾⁻¹¹⁾。我々は同様の2症例を経験したので文献的考察を加え、報告する。

症 例 1 : 27歳、女

主 告 : 発熱、性格変化

現病歴: ■■■年某日発熱 38～39.0℃、数日間あり、発症4日後何度も同じことを聞くようになった。翌朝より落ち着きがなく、性格変化が出現したため、入院した。

入院時現症: 一般理学的所見：発熱以外、特記すべきことなし。

神経学的所見：精神状態；急に笑う、大声を出す、暴れる。見当識障害（時、場所）あり、計算不可。項部硬直；軽度。脳神経；特に異常なし。運動系；

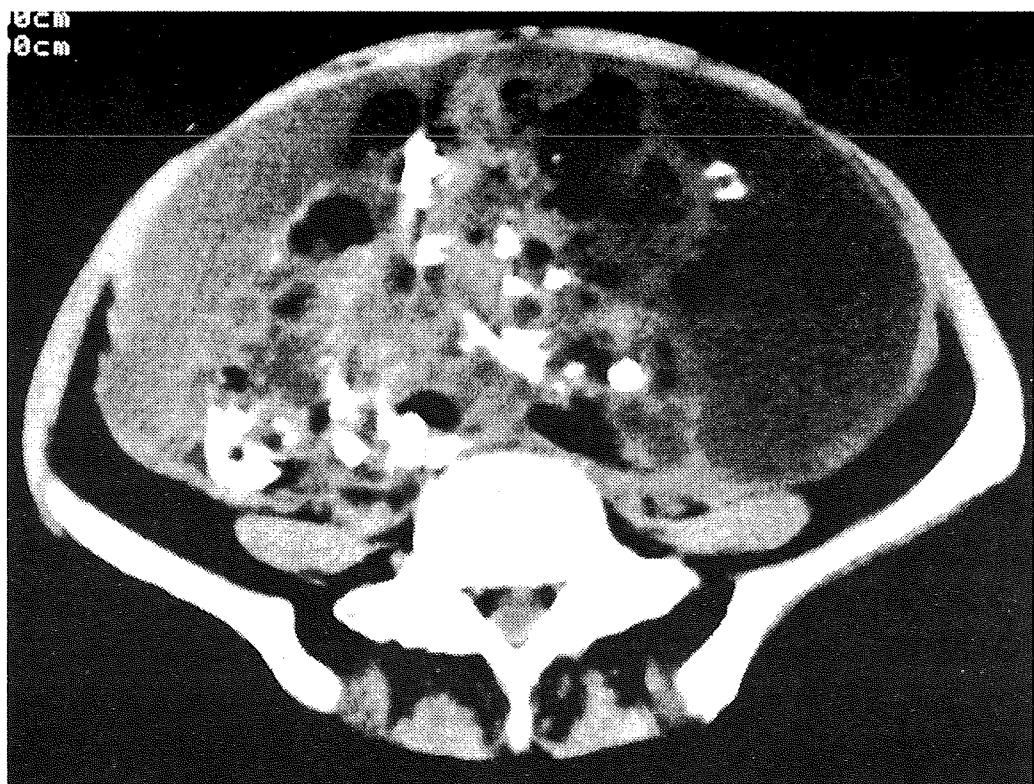
麻痺はなし。感覺系；正常。反射；病的反射はなし。

検査：一般的検査；特に異常なし。髄液：初圧；22cmH₂O、細胞 1029/3、蛋白 50mg/dL、脳 MRI は正常であった。

臨床経過：入院第1病日奇声を発し、口頭指示に対する反応はなかった。Glycerol, acyclovir を投与し、methylprednisolone パルス療法を施行した。第2病日てんかん重積状態となり、midazolam を投与した。第5病日免疫グロブリン 1g X5 日間投与した。下顎の不随意運動、左右に歯ぎしり様運動が見られ、呼吸状態が悪化したため、気管挿管を施行し、人工呼吸器管理となった。両上肢のジストニア様不随意運動が見られた。第14病日口をもぐもぐする、ねじれるような両手の動き、全身けいれんと不随意運動が顕著であった。第50病日：髄液は正常化した。第410病日まで、phenytoin, midazolam を併用し、その後に不随意運動は消失し、全身けいれんも消失した。

脳波：sporadic θ wave が初期に認められたが、

図1. 症例1 入院1年2ヶ月後の卵巣奇形腫のCT画像



入院1年2ヶ月後には速波に変化した。脳MRIでは前頭葉、側頭葉中心に萎縮が進行した。

卵巣腫瘍: 発症6ヶ月後、卵巣腫瘍をCTにて検出した。経過観察のみであったが、入院1年2ヶ月後のCTでは、卵巣腫瘍は増大し、尿路や消化管の圧迫が見られた(図1)。第459病日卵巣腫瘍付属器摘出術を施行した。卵巣腫瘍は、20X20X15cm(2.5kg)の大の巨大な腫瘍であり、病理では卵巣成熟奇形腫であった。

術後の経過: 術後、ウイーニング後、抜管できた。第474病日(約2週後)表情が出てきた。第475病日うなずきがあり、離握手は右手が可能、上肢挙上が可能となった。第481病日(1年4ヶ月)発語、名前可能、歩行は短距離、監視レベルで可能となった。知的機能低下は高度であった。

入院1年6ヶ月後の高次機能検査: 精神不安定で標準検査の施行は不可能、全般的に知能低下を認めた。構音障害があり、失語症様症状が見られた。理解力;簡単な日常会話レベルは大部分理解できるが、記銘力の低下に伴い、忘却した。呼称;中等度障害、語性錯語が多く、発話力;自発語ではなく、質問に対しては一文節程度の返答がなされた。semantic memoryおよびepisodic memoryともに低下していた。口顔面失行、手指構成障害、色彩認知障害を認めた。

入院2年後の高次機能検査: 指示されたことに対して積極的に行い、笑いも非常に多く、また意欲も出てきた。ただし、記銘力の低下は重度に残存した。SLTA:聴覚的理解力;重度障害。読解力;重度～中等度障害。自発語;中等度障害。復唱;軽度～中等度障害。音読;良好。書字力;重度障害。計算力;重度障害。理解力;日常会話レベルでは2～3文節、時には4～5文節の内容の理解が可能となった。

入院2年7ヶ月後の高次機能検査: 2年1ヶ月後ころより失語症状はかなり改善し、生活状態も以前の生活に近くなってきた。SLTA:理解力:非失語症レベル。自発語:軽度障害。復唱:良好。音読:良好。書字:漢字以外は良好。書き取り:軽度障害。計算:中等度障害。WAIS-R:VIQ 55, PIQ 55, TIQ 51。MMSE, HDS-R:22点。

症例2:29歳、女性

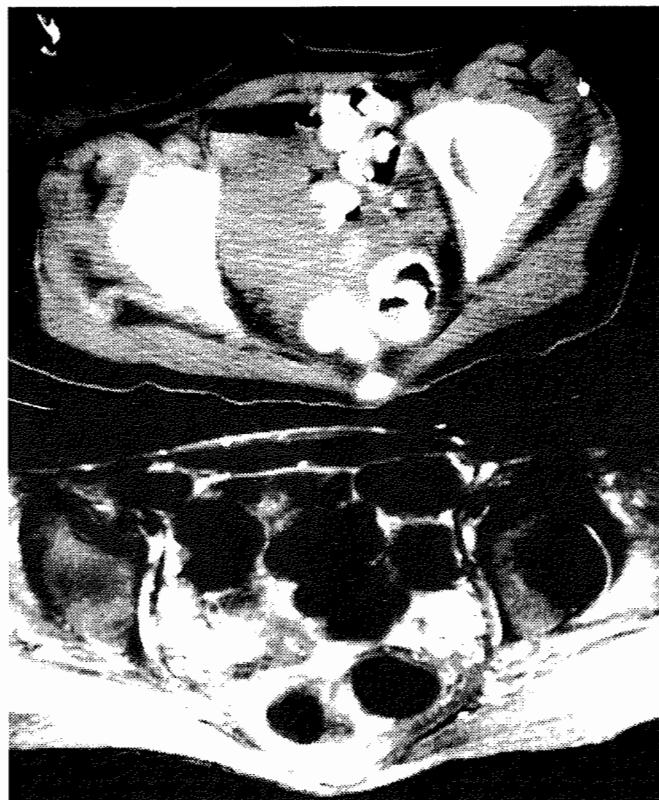
主訴: 歩行障害、難聴、味覚低下。

既往歴: 5歳髄膜炎、海外渡航歴なし。

現病歴: ■■■年某日頭痛、37度、その2日後頭の中でエコーがなる、左頬のしびれ感、味覚低下、難聴が出現した。翌日近医受診、CT正常。その後、歩きにくくなつたため、当院を受診した。

神経学的所見: 意識;JCS1、項部硬直;なし、脳神経;味覚低下、左顔面のしびれ感、難聴、運動系;

図2. 症例2 入院3ヶ月後の卵巣奇形腫のCT(上段)、MR画像(下段)



麻痺はなし、感覚系；左手のしびれ感、深部腱反射；PTR, ATR 軽度亢進、病的反射はなし。

検査：一般検査：正常。感染症関連検査：正常。脳MRI：DWI 正常。髄液：細胞 415/3(P/M=3/97), 糖 56mg/dL, 蛋白 47mg/dL, IgG 6.0mg/dL。

経過：精神症状、見当識障害、発熱、難聴、味覚低下、および髄液の単核球優位の細胞增多、糖の正常値より、単純ヘルペス脳炎が疑われ、aciclovir の投与を開始した。髄液検査後、点滴を自己抜去し廊下をうろうろし、興奮状態となり、怖い表情となり、大声を発したため、midazolam を使用した。第2病日呼びかけにうなずくが発語はなく、glycerol を追加した。また、dexamethazone を第3病日より 16mg 2日、12mg 1日、8 mg 1日、4 mg 1日、2 mg 1日投与した。第3病日開眼しているが、呼びかけに反応なし。体温 38°C。ウイルス抗体価正常、造影脳MRI：右被殻造影増強あり。第5病日 JCS300、右足クローヌス陽性、唾液分泌過多を認めた。第6病日舌、口、下顎の不随意運動が出現。30秒間の全身けいれんがあり。その後、2回のけいれんがあり。diazepam 5mg 使用した。midazolam 2mg / 時に增量し、phenytoin を追加した。第7病日口部ジスキネジアが中等度に出現、

歯ぎしりが強くなり、前歯が2本脱落した。脳MR (FLAIR)：両側頭葉内側部が高信号域を呈した。脳血流シチ：両側側頭葉に血流増加、両側前頭葉に血流低下が見られた。

第8病日右上肢、顔面けいれん、第9病日 左手、左上肢、左顔面、右上肢へと 60秒間のけいれんがあり、5分ごとに出現した。SPO₂ 80%，気管挿管し、人工呼吸器を装着した。口舌の不随意運動が顕著であった。第11病日両側対称性顔面筋と左手足の不随意運動が見られた。第15病日 midazolam 7 mg/時に增量した。第16病日 phenobarbital を追加、両手、両足のけいれんが持続したため、thiamylal を追加した。Phenytoin 300mg, phenobarbital 200 mg, valproic acid 1200mg, midazolam 10mg/時、血圧の低下(82/45)があり、dopamine を使用した。第17病日 CK (8765 IU/L) の増加があり、ICU に移動、thiamylal を再度追加し、gabapentin を追加した。第18病日 けいれんが 1時間に1回は出現、phenytoin を carbamazepine に変更した。Thiamylal 2mL/時と多種類の抗てんかん薬を使用したが、けいれんが頻発し、高熱が持続した。第27病日気管切開、約2カ月間人工呼吸器を施行した。

図3. 症例2卵巣奇形腫の肉眼像



入院7か月後に単純血漿交換(PE)6回施行したが、一時的に全身けいれんが増加した。PE施行20日後、感情失禁が出現し、50日後音楽に対する反応が出現した。入院3か月後に施行したCT、MRI(図2)にて微小な卵巣奇形腫がすでに検出されていたが、見過ごされていた。入院時の髄液の抗NMDAR抗体は強陽性であった。入院10カ月後、左卵巣、付属器摘出術が施行された(成熟卵巣奇形腫3cm大(図3))。術後、一時的に舌・両手の不随意運動が増強した。7日後に音楽にあわせてリズムをとるような動きが見られた。2週後に視覚反応、3週後に後弓反張や全身けいれんが一時的に見られた。8週後に母の声に反応あり、12週後に上肢拳上時にカタレプシー様反応が見られたが、その後全身けいれんは消失した。

考 察

1997年Nokuraら¹²⁾は、卵巣未熟奇形腫切除後に著明に改善した可逆性辺縁系脳炎の症例を報告した。その後、散発的に卵巣奇形腫に随伴した傍腫瘍性辺縁系脳炎が報告されてきた。2005年Dalmauら¹³⁾のグループは、精神症状、けいれん、記憶障害、遷延性意識障害、中枢性低換気を特徴とする脳炎を発症し、卵巣奇形腫を合併した9例の臨床所見と血液、髄液に新規の抗神経抗体が存在することを報告した。2007年彼らは抗体が認識してい

る抗原は神経細胞膜上に発現したNMDAR NR1/NR2 heteromerからなるepitopeであり、卵巣奇形腫関連傍腫瘍性抗NMDAR脳炎として、12例を報告した¹⁾。さらに、彼らは100例の抗NMDAR脳炎の臨床的研究と抗体の効果について検討した¹¹⁾。患者の臨床症状、検査所見、予後などについて、表1、2、3にまとめた。

抗NMDAR抗体の培養神経細胞に対する作用

患者抗体は当初NMDARのNR1/NR2 heteromerに対する抗体であると報告されたが、その後の詳細な検討により、NR1細胞外ドメインに対する抗体であることが判明した¹¹⁾。NMDAR NR1に対する抗体により、そのターゲットとなる神経細胞のシナプス後の樹状突起のNMDAR NR1が障害され、そのcluster数の減少がラット海馬神経細胞を用いた実験で証明された。この抗体の結合はapoptosisをおこさなかった。患者IgGを添加すると濃度依存的に細胞部分のNMDARの減少が見られた。高抗体値の患者からのIgGは低抗体値の患者のIgGと比べて、NMDARの減少が大きかった。患者髄液で3-7日間処理された神経細胞は対照髄液と比べてシナプス後の樹状突起の長さに対するNMDARのclusterがより減少していた。それとは対照的に患者髄液を3日間作用させ、その後4日間正常髄液を作用させた神経細胞は対照髄液のみを作用させた

神経細胞と同様の数のclusterを有していた。患者髄液はシナプス後の樹状突起のNMDARの選択的、可逆的減少を起こすことを示した。なお、抗体の補体依存性については検討されていない。

表1 100例の抗NMDAR脳炎の臨床(Dalmauら¹¹⁾)

性別、年齢: 91例女性、平均年齢23歳(5歳-76歳)。
前駆症状(入院2週以内): 86例頭痛、微熱、非特異的なウイルス様疾患。
著明な精神症状: 77例不安、興奮、奇異な行動、妄想的、パラノイア的思考、幻視、幻聴など。
短期記憶喪失、けいれん、精神症状の合併: 23例。
けいれん: 76例(全般性強直性間代性45例、部分複雑発作10例、その他30例)
カタトニア様状態: 88例が進展し、意識の低下、無動と興奮が交互におこる時期があり、刺激に対して減弱、または矛盾した反応(疼痛には反応しないが、開眼に抵抗する)。
ジスキネジア、自律神経の不安定性、中枢性低換気: 52例
ジスキネジア: 86例; 口顔面ジスキネジア(55例)が最も多く、しかめ面、咀嚼様運動、激しい顎の開閉運動を呈し、口唇、舌、歯の損傷を起こした。
自律神経の不安定性: 69例; 37例 不整脈;(16例頻脈、7例徐脈、7例心拍停止延長、4例がペースメーカー)。36例体温異常(27例高熱、3例低体温、6例両者)、21例血圧不安定(12例高血圧、3例低血圧、6例両者)20例多汗、18例唾液分泌過多、6例過呼吸、4例麻痺性イレウス。
中枢性低換気: 66例; 換気補助は平均8週(2-40週)。27例が上記3症状の2つを有し、14例が1つの症状を有した。7例はけいれんと軽度な精神症状のみ。
運動異常: 47例; 四肢、腹部、骨盤のchoreoathetoid complex movement, 47例異常姿勢、筋強剛、9例ミオクローヌス、8例異常眼球運動、5例振戦、3例バリズム。

表2 100例の抗NMDAR脳炎の検査所見(Dalmauら¹¹⁾)

脳波: 92例中77%が全般的、前頭側頭部に主にてんかん波を伴わないδ～θ波。
MRI: 100例中55例MRI FLAIRまたはT2画像で高信号域。14例大脳皮質、髓膜、大脳基底核に軽微なまたは一過性の造影増強。19例脳の単一部位(16例が内側側頭葉、2例が脳梁、1例が脳幹)に限局。
髄液: 95例異常; 91例リンパ球増加、32例蛋白増加、26例オリゴクローナルバンド陽性。
脳生検: 14例中2例正常、12例軽度の血管周囲性のリンパ球浸潤、10例ミクログリアの活性化が見られ、神経食性結節やウイルス検査は陰性。
新生物: 98例中58例(59%)。2例が腫瘍検査前に死亡。1例を除いてすべての患者は腫瘍診断前に神経症状を発症(平均8週; 1-380週)。6例で脳炎の回復後に腫瘍の診断(56-380月)。35例成熟型、14例未成熟型。男: 1例精巣未熟奇形腫、1例小細胞肺癌。
卵巣奇形腫: CT,MRI、超音波で同定された卵巣奇形腫は通常の腫瘍型(平均6cm, 1-22cm)。8例両側の奇形腫(4例同時期、2例脳炎再発前に反対側の奇形腫の既往)。すべての奇形腫は神経組織を含み、25例NMDAR検査すべて陽性。
19歳未満の患者: 1人男児(11歳、腫瘍なし)、21例の女性と女児(平均15歳、5-18歳)。12例卵巣奇形腫(5例が未成熟型特徴)、9例腫瘍なし。精巣未熟奇形腫の1例のみで転移が確認。

卵巣奇形腫

卵巣奇形腫は非常に小さいものから巨大なもの(1cm~22cm)まである。第2例は当初は正常卵巣であると解釈されたが、CT上の卵巣の石灰化病巣に留意しなければならない。第1例は増大する巨大な腫瘍で悪性腫瘍の可能性も考慮され、全身状態は悪かったが、患者家族の希望にて手術が施行され、術後結果は比較的良好であった。

表3. 100例の抗NMDAR脳炎の治療、合併症、
予後(Dalmauら¹¹⁾)

治療： 51例腫瘍摘出、92例免疫療法；76例副腎皮質ホルモン、62例IVIg、34例血漿交換、10例rituximab、9例cyclophosphamide、1例azathioprine。
予後： 47例完全回復。28例安定的軽度障害。18例重篤な障害。7例神経障害の結果、死亡(平均17か月(1-194月)の経過観察期間)。
予後を左右する要因： 腫瘍が同定され、神経障害の発症4か月以内に摘出された患者は他の患者と比べてより良好な結果を示した。症状発現から最初の改善徴候の平均期間は早期に腫瘍の治療した患者群で8週(2-24週)、腫瘍が遅く治療されたか、未治療群では11週(2-50週)、腫瘍がない群では10週であった。
入院中の合併症： 7例血清CKの高値、6例肺塞栓、6例一過性失語、4例不全片麻痺、4例四肢麻痺。
前頭葉機能不全徴候： 退院後、軽度の障害または完全回復した75例中64例(85%)が注意や計画性の貧弱さ、衝動性、行動学的脱抑制などの前頭葉機能不全徴候を呈した(20例(27%)が過眠症、睡眠パターンの逆転などの重篤な睡眠障害)。
脳炎の再発： 5例脳炎が1-3回再発。初発症状と最近の再発の平均期間は18か月(1-84ヶ月)。腫瘍早期摘出患者(36例中1例)では、他の患者(64例中14例)；遅延して腫瘍の治療が行われた患者(22例中6例)や腫瘍がない患者(42例中8例)に比べて再発は少なかった。

精神症状

NMDARはglutamate受容体のsubtypeで神経伝達、シナプスの可塑性、脳の発達に重要な役割を担っていて、Caイオンの透過性を有する内在性ligand-gated cation channelであり、NR1とNR2(A-D), NR3(A,B)の集合よりなっている¹⁶⁾。非特異的NMDAR拮抗薬であるphencyclidineやketamineは乱用者や健常人や統合失調症患者で一過性の認知障害と幻覚、妄想を誘発する¹⁷⁾¹⁸⁾。NMDAR拮抗薬は皮質のglutamate作動性伝達の増加を示唆する著明な下流効果を有する；mediofrontal cortexの細胞外部分にglutamateの増加を導く。細胞外の増加したglutamateはてんかん組織で見られる所見であるが、本症で見られ

るてんかん症状を説明する。

NMDAR拮抗薬のヒトでのドパミン系に対する作用は一定の結果が出ていないので、今後の検討が待たれる¹⁷⁾¹⁸⁾。ただし、筋強剛、ジストニア、口顔面運動、振戦などの運動症状はドパミン系経路の関与を示唆する報告もある。

また、NMDARはCaイオンの透過性を高めることにより、記憶、学習などの認知機能に関与しているが、抗NMDAR抗体により記憶障害が誘発されると推定される。抗NMDAR脳炎から回復する患者の特徴は全経過の永続的な健忘である¹¹⁾。この特徴はNMDARが重要な役割を担っている学習、記憶の基礎をなすシナプスの可塑性の機構の崩壊と矛盾しない¹¹⁾。

不随意運動

NMDA receptorとAMPA receptorが神経細胞表面に局在する。その神経細胞には、抑制性GABA介在ニューロンが連結して神経細胞の興奮性を制御している¹⁸⁾。GABA介在ニューロンの細胞表面には、NMDARが存在する。抗NMDAR抗体が神経細胞とGABA介在ニューロンのNMDARを阻害するために、神経細胞の興奮性がAMPA receptorを介して行われるが、結果として、興奮性glutamateが増加すると考えられる。錐体路神経細胞が興奮するため、運動が増強する方向に働く。一方、脳幹には原始的な律動的な運動(そしゃく、嚥下など)に関与するcentral pattern generator(CPG)が存在する。CPGはテント上のGABA作動性に抑制支配されている。びまん性のテント上のNMDARの活動停止は皮質線条体への入力を減少させ、その結果、淡蒼球-中脳のtonicな抑制を減少させ、glutamateが放出され、CPGが抑制支配から解放され、リズムがさらに増強するように働くと推定される⁷⁾。下行性抑制支配から切断されている状態で、CPGとその標的ニューロンは調節性の感覚性、求心性入力を受けるが、このことは運動の変動性や外的刺激が運動を修飾する潜在的能力を説明する⁷⁾。このように考えると、benzodiazepineによる不随意運動の減少を説明するだけでなく、意識レベルと運動の重篤度との相関も説明することができる⁷⁾。

自律神経障害

視床下部やcardiorespiratory reflexに関与する

延髄の神経細胞にも NMDAR が存在し¹⁹⁾、自律神経障害は抗 NMDAR 抗体による機能低下によるものと推定される。

中枢性低換気

呼吸中枢のある延髄神経細胞にも NMDAR が存在すること、また、NMDAR の NR1 ノックアウトマウスが呼吸不全で死亡すること²⁰⁾から、中枢性低換気は抗 NMDAR 抗体による作用と推定される。

治療と予後

免疫療法として、ステロイドパルス療法、大量免疫グロブリン療法 (IVIg)、血漿交換、卵巣腫瘍が存在する場合は早期の腫瘍摘出術が施行されるべきである¹¹⁾。また、免疫抑制剤が効果を示した症例も報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。我々が報告した 2 例とも卵巣奇形腫の存在に気づくのが遅く、切除が発症 1 年以上経過してから施行された。このような場合は予後が良くないことが報告されている¹¹⁾が、また、腫瘍が切除されずに経過した症例では非常に回復が遅かったと報告されている³⁾⁴⁾。抗 NMDAR 抗体の髄腔内産生が示唆され、腫瘍群では、そうでない群に比べて、抗体が高値であった¹¹⁾。改善した患者では血清抗体価が並行して減少したが、一方、改善しなかった患者では髄液、血清の抗体価は高値を維持した¹¹⁾。この疾患からの回復は典型的に遅いが、その理由としてよく使用される治療（副腎皮質ホルモン、血漿交換、IVIg）は中枢神経系での免疫反応を早急に持続的に制御できないためかもしれない¹¹⁾。少数の患者の検討では、髄液の抗体価の減少は血清よりも著しく遅かった¹¹⁾。腫瘍が検出されない患者、再発性腫瘍の患者、合併する腫瘍がない患者では症状が再発しやすい¹¹⁾。さらに上記の治療に反応しなかった 17 例中 13 例は、中枢神経系の免疫介在性疾患に有効な cyclophosphamide (5 例)、rituximab (6 例)、または両者 (2 例) に反応した¹¹⁾。

結 論

辺縁系脳炎を呈する女性患者に遭遇したときには、必ず卵巣奇形腫の存在を検索しなければならない。卵巣奇形腫が小さくて見逃されることがあり、注意を要する。早期の免疫療法と腫瘍摘出により神

経症状の回復が期待できる。認知機能の回復は非常に緩やかであるため、患者の長期のケアが必要となる。

文 献

- Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-Aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 61: 25-36, 2007.
- Sansing LH, Tuzun E, Ko MW, et al: A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. Nat Clin Pract Neurol 3: 291-296, 2007.
- Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. Long-term outcome without tumor removal. Neurology 70: 504-511, 2008.
- 飯塚高浩, 坂井文彦: 抗 NMDA 受容体脳炎 - 臨床徵候とその病態生理. Brain Nerve 60: 1047-1060, 2008.
- Kataoka H, Dalmau J, Ueno S: Paraneoplastic encephalitis associated with ovarian teratoma and N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. Eur J Neurol 15: e5-e6, 2008.
- Seki M, Suzuki S, Iizuka T, et al: Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79: 324-326, 2008.
- Kleinig TJ, Thompson PD, Matar W, et al: The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis. Mov Disord 23: 1256-1261, 2008.
- Sabin TD, Jednacz JA, Staats PN: Case records of the Massachusetts General Hospital: case 26-2008—a 26-year-old woman with headache and behavioral changes. N Engl J Med 359: 842-853, 2008.
- Novillo-López ME, Rossi JE, Dalmau J, et al: Treatment-responsive subacute limbic encephalitis and NMDA receptor antibodies in man. Neurology 70: 728-729, 2008.
- Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, et al: Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. Neurology 71: 1921-1923, 2008.

- 11) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol. 7: 1091-1098, 2008.
- 12) Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, et al: Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. Acta Neurol Scand 95: 367-373, 1997.
- 13) Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al: Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. Ann Neurol 58: 594-604, 2005.
- 14) Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR: Viruses as adjuvants for autoimmunity: evidence from Coxsackievirus-induced myocarditis. Rev Med Virol 15: 17-27, 2005.
- 15) 平山幹生、得田彰、武藤多津郎、他：精神症状と意識障害で発症し、予後良好なコクサッキー ウィルスB4による脳炎の若年女性例。臨床神経 38: 60-62, 1998.
- 16) Paoletti P, Neyton J: NMDA receptor subunits: function and pharmacology. Curr Opin Pharmacol 7: 39-47, 2007.
- 17) Gunduz-Bruce H: The acute effects of NMDA antagonism: From the rodent to the human brain. Brain Res Rev. Jul 30. Epub ahead of print, 2008.
- 18) Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS: Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia - a synthesis and selective review. J Psychopharm 21: 440-452, 2007.
- 19) Petralia RS, Yokotani N, Wenthold RJ: Light and electron microscope distribution of the NMDA receptor subunit NMDAR1 in the rat nervous system using a selective anti-peptide antibody. J Neurosci 14: 667-696, 1994.
- 20) Forrest D, Yuzaki M, Soares HD, et al. Curran T. Targeted disruption of NMDA receptor 1 gene abolishes NMDA response and results in neonatal death. Neuron 13: 325-338, 1994

投 稿 論 文

急性脳炎の後遺症に関する調査

— ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害 —

Complications after acute encephalitis and encephalopathy

- ADL, epileptic seizures, mental retardation, psychiatric symptom, memory disturbance, motor disturbance -

高橋幸利^{1,2}、山崎悦子¹、長尾雅悦³、小出信雄⁴、宇留野勝久⁵、遠山 潤⁶、岡田 久⁷、渡辺宏雄⁸、樋口嘉久⁹、高田 裕¹⁰、夫敬憲¹¹、馬場啓至¹²、村木幸太郎¹³、田中滋己¹⁴、湯浅龍彦¹⁵、須貝研司¹⁶

国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター¹、岐阜大学医学部小児病態学²、国立病院機構 西札幌病院³、国立病院機構 青森病院⁴、国立病院機構 山形病院⁵、国立病院機構 西新潟中央病院⁶、国立病院機構 名古屋医療センター⁷、国立病院機構 長良病院⁸、国立病院機構 宇多野病院⁹、国立病院機構 南岡山医療センター¹⁰、国立病院機構 香川小児病院¹¹、国立病院機構 長崎医療センター¹²、国立病院機構 呉医療センター¹³、国立病院機構 三重中央医療センター¹⁴、精神・神経センター国府台病院¹⁵、精神・神経センター武蔵病院¹⁶

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders¹, Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine², NHO Nishisapporo hospital³, NHO Aomori Hospital⁴, NHO Yamagata Hospital⁵, NHO Nishiniigata Hospital⁶, NHO Nagoya Hospital⁷, NHO Nagara Hospital⁸, NHO Utano Hospital⁹, NHO Minamiokayama Hospital¹⁰, NHO Kagawa childrens' Hospital¹¹, NHO Nagasaki Hospital¹², MHO Kure Hospital¹³, NHO Miechuuou Hospital¹⁴, NCNP Kounodai Hospital¹⁵, NCNP Musashi Hospital¹⁶

Yukitoshi Takahashi^{1,2}, Etsuko Yamazaki¹, Masaetsu Nagao³, Nobuo Koide⁴, Katsuhisa Uruno⁵, Jun Tohyama⁶, Hisashi Okada⁷, Hiroo Watanabe⁸, Yoshihisa Higuti⁹, Hiroshi Takada¹⁰, Kyong Hin Puoh¹¹, Keishi Baba¹², Koutaro Muraki¹³, Shigeki Tanaka¹⁴, Tatsuhiko Yuasa¹⁵, Kenji Sugai¹⁶

Key words : 急性脳炎、後遺症、てんかん、

Acute encephalitis, Sequelae, Epilepsy

[要旨] 急性脳炎・脳症後の 199 症例を調査した。Barthel score は 14.5 ± 8.1 、てんかん発作は 2.0 ± 1.4 (月単位の発作頻度)、精神症状は 1.4 ± 0.8 (軽度障害)、知的障害は 2.6 ± 1.9 (軽～中等度障害)、記憶障害は 1.1 ± 0.8 (軽度障害)、運動障害は 2.2 ± 1.2 (歩行はできるが何らかの障害あり) であった。知的・運動障害は発病年齢が若いほど強く、てんかん発作・知的障害は慢性期に進行する経過を示した。急性期の免疫学的治療と後遺症との関連では、てんかん発作・記憶障害はステロイドパルス治療を受けた症例が、デキサメザゾン治療を受けた症例に比べて軽症となることが分かった。

Abstract

In 199 patients after acute encephalitis or encephalopathy, Barthel index was 14.5 ± 8.1 (mean \pm SD), and score of epileptic seizures was 2.0 ± 1.4 (monthly frequency), and score of psychiatric symptoms was 1.4 ± 0.8 (mild), and score of mental retardation was 2.6 ± 1.9 (mild-moderate), memory disturbance was 1.1 ± 0.8 (mild), motor disturbance 2.2 ± 1.2 (mild). Mental retardation and motor disturbance were severe in the patients with earlier onset age. Severity of epileptic seizures and mental retardation aggravated evolutionally in chronic stages. In the relationship between immunological treatments in acute stages and sequelae after encephalitis, patients treated by steroid-pulse therapy tended to take better outcomes in epileptic seizures and memory disturbance than patients with dexamethasone therapy.

はじめに

急性脳炎は年間 2000 人前後発生しているものと思われ、亀井らによる 1990 年を中心とした全国大病院調査では、脳炎の入院患者は年間 2200 人ほどあり、原因ウィルスのはっきりしているものが 30% (20% が単純ヘルペス、2.5% が水痘帯状疱疹ウィルス)、細菌性が 6%、原因の分からぬものが 50% を占めている¹⁾。ウィルス性のうち単純ヘルペス脳炎等は抗ウィルス剤による治療法があるが、多くの脳炎は特異的治療法がないもので、対症療法的に治療されているのが現状であろう。フィンランドでの 462 例の調査では、小児の脳炎では 10% 程度が死亡あるいは重度障害になり、軽度の障害も加えると、脳炎の後遺症に苦しむ患者家族はかなりの数に上ると報告されている²⁾。日本における急性脳炎後の後遺症の詳細な実態は、ほとんど調査されていない。我々は、急性脳炎後の慢性期の患者が多く外来入院診療を受けている国立病院機構の病院で、後遺症の調査を行った。

対象・方法

著者らは国立病院機構の政策医療ネットワーク研究 I - 急性脳炎脳症後遺症における自己免疫機序の解明 (主任研究者: 高橋幸利) 研究班において、2005 年度に 199 症例の急性脳炎脳症症例の後遺症を調査した。対象は各病院の 2005 年 1 月 - 12 月に入院・外来診療を受けた、急性脳炎後の症例 199 例 (男 = 105 例、女 = 94 例) で、急性脳炎脳症発病年齢は平均 9.3 ± 12.4 歳、現在の年齢は平均 26.3 ± 16.4 歳、脳炎後の罹病期間は平均 17.3 ± 16.0 年である (図 1)。約半数が 5 歳未満に急性脳炎・脳症に罹患している。急性脳炎脳症の原因是様々であり、198 例中 107 例は原因不明である。原因の診断できている症例の中では、インフルエンザによるものが 18 例、単純ヘルペスによるものが 15 例が多い。

ADL は Barthel score (<http://www.patient.co.uk/printer.asp?doc=40001654>) に基づいて 20 点満点で評価し (表 1)、てんかん発作は、発作頻度により 0 - 4 に、知的障害は IQ または DQ に基づいて 0 - 5 に、精神障害は 0 - 2 に、記憶障害は 0 - 2

図1. 発症年齢と原因

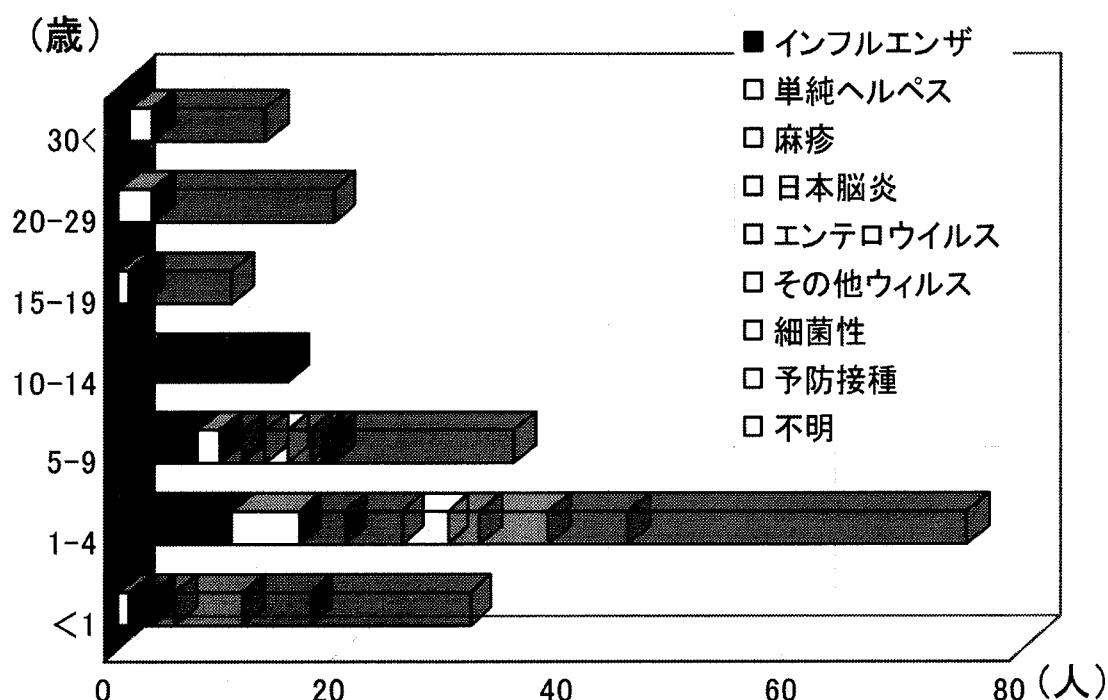


表1. Barthel indexによる基本的ADL評価

機能	各スコアと状態				
	0	1	2	3	4
1.排便	失禁・おむつ	ときどき失敗 (1週間に1回程度)	自立		
2.排尿	失禁、おむつ、またはカテーテルが必要 (カテーテルを自分で処理できない)	ときどき失敗 (24時間に1回以下)	自立 (1週間以上にわたり1度も失敗がない)		
3.洗顔	洗顔、整髪、歯磨き、髭剃りに介護が必要	自立 (用具の準備してもらってよい)			
4.便器の使用	全介助	部分介助	自立 (下着を脱いだり下ろしたりできる、自分で拭ける、下着を上げたり着たりできる)		
5.食事	全介助 (口の中まで運んでもらう、あるいはなかなか飲み込むことができない、経管栄養)	部分介助 (おかずを細かく切ったり、ハターをねったり、その他食べやすいようにしてもらえば、自分で食べるこことはできる)	自立 (食事は用意してもらってよい)		
6.起居・移乗	起居不能 (座位バランスがとれない)	全介助だが、座位はとれる (1, 2人の介助を必要とする)	部分介助 (1人で簡単に介助ができる、または監視・指示が必要)	自立 (監視・指示なしに自分でベットから椅子に移れる、またはその逆も可能)	
7.歩行	歩行不可能	介助必要だが、曲がり角もうまく曲がれる	1人の介助で歩行可 (監視・指示または身体を支えてもらう)	独歩可 (補助具を使用してもよい、監視・指示は不要)	
8.更衣	全介助	介助必要だが、半分以上は自分でできる (ボタン・チャック等)	自立 (ボタンかけ、チャック、紐を結ぶことなども可能)		
9.階段	不可能	介助必要 (監視・指示・身体を支えてもらう、昇降装置を使用するなど)	昇降自立 (歩行のための補助具を使用してもよい、監視・指示は不要)		
10.入浴	介助	自立 (監視なしに浴槽に入り出しきれ、1人で体を洗える、監視・介助なしにシャワーが浴びられる)			

合計 20 点満点

に、運動障害は0-3に後遺症の程度を分類した(表2)。

結果

1. 発病年齢と後遺症

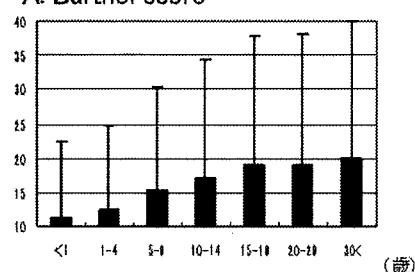
Barthel scoreでは、発病年齢が若いほどADLの後遺症が強いことを示し、てんかん発作の程度は発病年齢と有意な関係ではなく、どの年齢の発病でも月単位程度の発作が平均的に障害として残っていることが分かった(図2)。精神症状と発病年齢は一定の傾向を示さない。知的障害・運動障害は発病年齢が若いほど後遺症が強いことを示した。記憶障害は10-14歳発病群で強い傾向が見られた^{3,4)}。

2. 脳炎罹患後の後遺症の経過

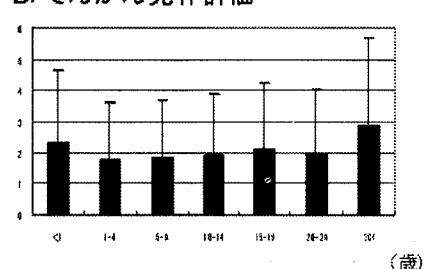
横断的解析ではあるが脳炎罹患後の年数と後遺症の関係を検討した。罹患後Barthel score・精神症状・記憶障害・運動障害は一定の傾向は示さなかった。てんかん発作・知的障害は徐々に悪化し、てん

図2. 発病年齢と後遺症

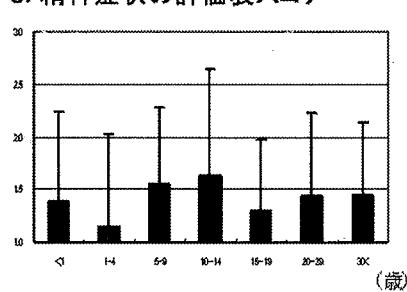
A. Barthel score



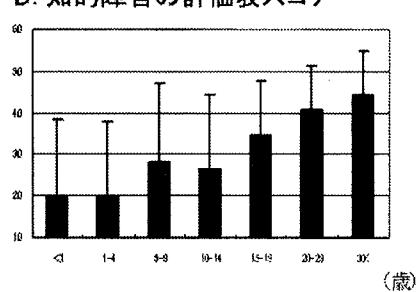
B. てんかん発作評価



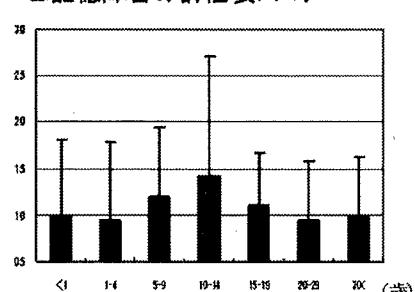
C. 精神症状の評価表スコア



D. 知的障害の評価表スコア



E. 記憶障害の評価表スコア



F. 運動障害の評価表スコア

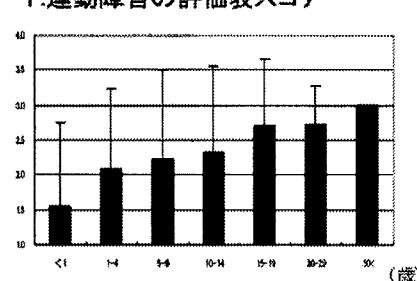


表2. 後遺症(てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害・運動障害)の評価基準

後遺症	各スコアと状態						
	0	1	2	3	4	5	6
てんかん発作	日単位:毎日発作がある	週単位:週に数回発作がある	月単位:月に数回発作がある	年単位:年に数回発作がある(数年に一回も含める)	発作はない		
精神症状	精神症状のため日常生活が自立困難	精神症状はあるが日常生活は自立可能	精神症状はない				
知的障害	最重度(IQ/DQ<19)	重度(IQ/DQ=34-20)	中等度(IQ/DQ=49-35)	軽度(IQ/DQ=69-50)	境界(IQ/DQ=79-70)	正常(IQ/DQ≥80)	
記憶障害	記憶障害のため日常生活が自立困難	記憶障害はあるが日常生活は自立可能	記憶障害はない				
運動障害	四肢麻痺	障害があるが自力移動可能(はいはい・伝い歩きなど)	支えなく歩行できるが走れない	運動障害はない			

かん発作は発病後5-20年は週単位の発作頻度に近くなることが分かった(図3)^{3,4)}。

3. てんかん発作と他の障害との関連

てんかん発作の頻度が高いほど、知的障害が強く(スピアマン順位相関係数検定, $p<0.001$)、また運動障害の程度も強く(スピアマン順位相関係数検定, $p<0.001$)、記憶障害も強いことが分かった(スピアマン順位相関係数検定, $p<0.001$)(図4)。一方、てんかん発作頻度と精神症状のスコアとは関連が見られなかつた^{3,4)}。

4. 急性脳炎初期治療と後遺症の関連

脳炎急性期の免疫学的治療(ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療・ガンマグロブリン大量療法)と後遺症との関連を表3に示した。Barthel scoreに基づいたADLの後

図3. 罹病期間と後遺症

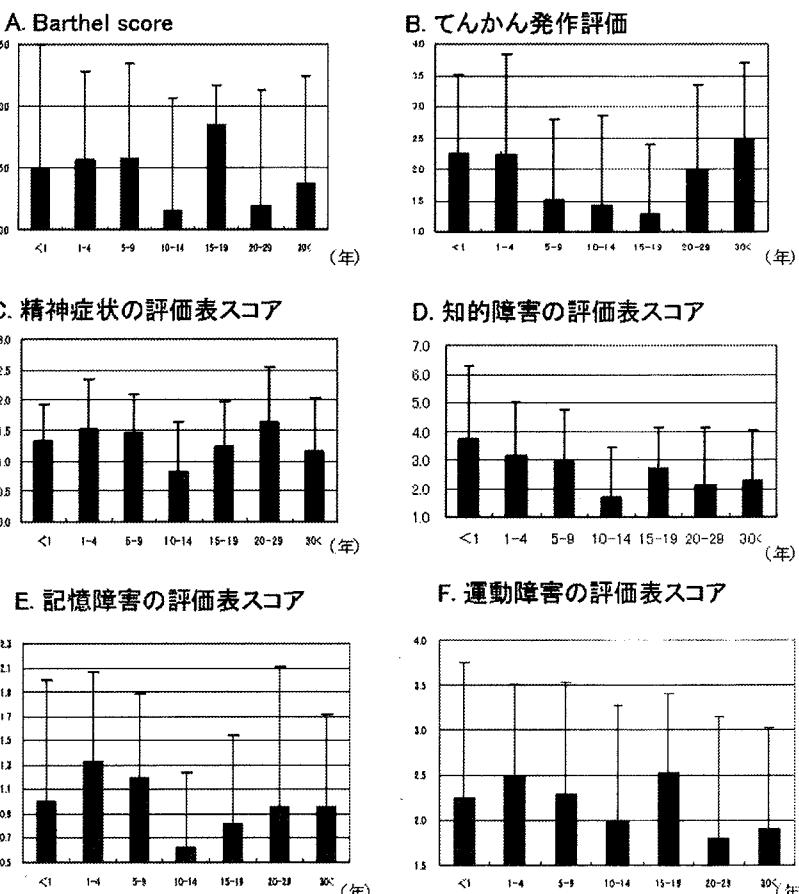
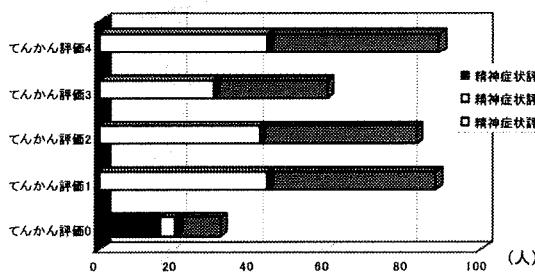
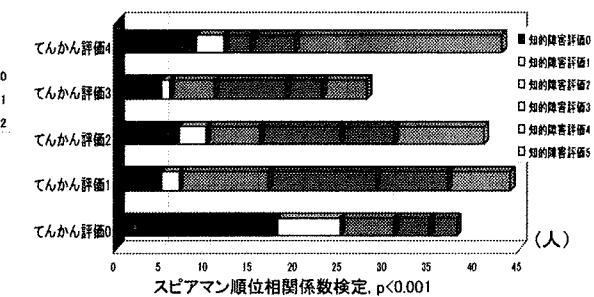


図4. てんかん発作の程度と後遺症

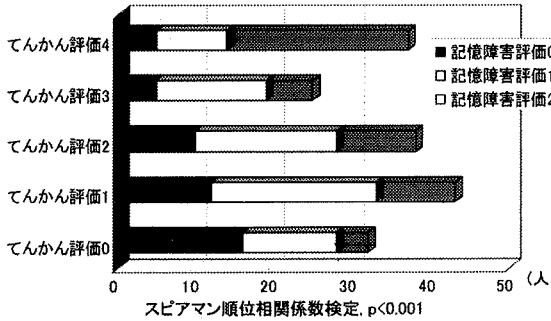
A. 精神症状の評価表スコア



B. 知的障害の評価表スコア



C. 記憶障害の評価表スコア



D. 運動障害の評価表スコア

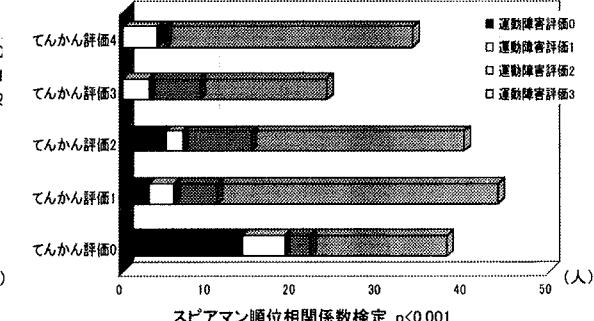


表3. 急性期治療と後遺障害

	Barthel の ADL 評価表スコア	てんかん発作の 評価表スコア	精神症状の 評価表スコア	知的障害の 評価表スコア	記憶障害の 評価表スコア	運動障害の 評価表スコア
ステロイドパルス治療	+	16.2±7.0	2.7±1.6	1.6±0.7	3.6±1.7	1.4±0.6
	-	17.4±5.8	1.6±1.4	1.2±0.8	3.1±1.5	1.0±1.6
デキサメゾン治療	+	12.0±10.1	1.3±1.5	0.8±1.1	2.0±1.4	0.4±0.5
	-	17.5±5.6	2.0±1.5	1.4±0.8	3.3±1.5	1.1±0.6
ガンマグロブリン大量療法	+	15.0±8.4	2.5±1.8	1.7±0.8	3.2±1.8	1.5±0.5
	-	17.3±5.8	1.8±1.5	1.3±0.8	3.2±1.5	1.0±0.7
統計的有意差	3つの治療群間に有意差なし	[ステロイドパルス治療 - デキサメゾン治療]間に有意差 (p=0.047)	3つの治療群間に有意差なし	3つの治療群間に有意差なし	[ステロイドパルス治療 - デキサメゾン治療]間に有意差 (p<0.05), [ガンマグロブリン大量療法 - デキサメゾン治療]間に有意差 (p<0.05)	3つの治療群間に有意差なし

データは平均±SDを示す。統計的有意差はMann-Whitney's U testを用い検定した。

後遺症評価では、3つの治療群間で有意差は認めなかつた。てんかん発作の後遺症スコアは、[ステロイドパルス治療 - デキサメゾン治療]群間に有意差 (p=0.047) を認め、急性期におけるパルス治療がデキサメゾン治療より有意に軽症となることが分かつた。精神障害の後遺症評価では、3つの治療群間で有意差は認めなかつた。知的障害の後遺症評価では、3つの治療群間で有意差は認めなかつた。記憶障害の後遺症スコアは、[ステロイドパルス治療-デキサメゾン治療]群間に有意差 (p<0.05)、[ガンマグロブリン大量療法 - デキサメゾン治療]群間に有意差 (p<0.05) を認め、デキサメゾンに比べて、ガンマグロブリン大量療法、ステロイドパルス治療で、後遺症が軽くなることが分かつた。運動障害の後遺症評価では、3つの治療群間で有意差は認めなかつた。

考 察

今回の我々の199症例の調査は、急性脳炎脳症発病から約17年経過した状況を調査したことになる。199例全体で見ると、Barthel score(20点満点)に基づいたADLの後遺症評価では平均14.5±8.1と何らかのADL障害があり、自立が難しい症例が存在する。てんかん発作の後遺症スコアは、平均2.0±1.4と月単位のてんかん発作があるレベルで、精神症状の後遺症評価では、平均1.4±0.8と軽度の障害があるレベルである。知的障害の評価表スコアは、平均2.6±1.9と軽度から中等度の知的障害があり、記憶障害の評価表スコアは、平均1.1±0.8と軽い障害が存在するレベルである。運動障害の評

価表スコアは、平均2.2±1.2と歩行はできるが何らかの障害があるレベルである。この199例で見られた軽度から中等度の精神・知能・記憶・運動の障害と月単位のてんかん発作の存在という障害レベルは、急性脳炎の後遺症のない症例や軽症例は病院に通院しないので、この調査に含まれないと思われるが、急性脳炎全体の障害レベルよりやや重くなっていると思われるが、脳炎慢性期のひとつの姿と考える。精神・知能・てんかんなどの各障害のレベルを比較すると、てんかん発作が月単位と多いが、これは静岡てんかん・神経医療センターの症例が90例と多いためかもしれない。

後遺症の内、ADL (Barthel score)・知的障害・運動障害は、発病年齢が若いほど障害が強く、乳幼児における急性脳炎は脳の記憶学習に関わる神経メカニズムを傷害し、その後の精神運動発達への影響が大きいことを示す。

脳炎慢性期の障害の中で比較的重いてんかん発作は、発病年齢と有意な関係はなく、どの年齢の発病でも月単位程度の発作が平均的には障害として残っていて、発病後てんかん発作頻度は徐々に悪化することが分かつた。このことは急性期の幼弱脳障害に基づく知的・運動障害などとは異なり、てんかん発作は成熟脳にも起こり、慢性期にも病態が進行することを示す。発作が発作をさらに起こりやすくする“キンドリング”現象に似た病態かもしれない。てんかん発作の頻度が高いほど、知的障害が・運動障害・記憶障害の程度も強いことが分かつたが、てんかん発作が知的障害などの原因となっているのか、脳炎の程度が重い症例で共通して障害が出るのか、更なる検討が必要である。

脳炎急性期の免疫学的治療（ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療・ガンマグロブリン大量療法）と後遺症との関連では、ADL・精神障害・知的障害・運動障害は有意な関連は見られなかつたが、てんかん発作・記憶障害はステロイドパルス治療を受けた症例がデキサメサゾン治療を受けた症例に比べて有意に軽症となることが分かつた。今回の検討は後方視的調査なので、ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療・ガンマグロブリン大量療法が行われた症例の脳炎の重篤度に差がある可能性がある。今後多変量解析等を用いた検討を行っていく予定である。

急性脳炎・脳症の病態には、①ウイルス直接侵襲（1次性）脳炎・脳症、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能がある。我々の「急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究班」（H17-こころ-一般-017）では、②-④の病態では自己免疫的機序が働いていると考え、自己免疫介在脳炎の診断・治療を確立すべく、研究を行つてきている。その中で、辺縁系脳炎を代表とした限局性脳炎型では、急性期に IgM-GluR ε 2 抗体が髄液中に出現していく、IgG および IgM 自己抗体は必ず細胞外ドメインである N 末エピトープを含んでいることが判明し、GluR ε 2 抗体が発病に関与している可能性が出てきた^{5,6)}。また、辺縁系脳炎の中に抗 VGKC 抗体が陽性となる症例があることも分かつてきている^{7,8)}。橋本脳症患者では抗 NAE 抗体が陽性となることが報告されている⁹⁾。これらの知見から辺縁系脳炎症状を呈する症例では色々な自己抗体が存在し、自己免疫が病態に関与している可能性が有力と成つてきている。今後、急性脳炎症状を呈する疾患の自己免疫病態が解明され、免疫治療の有効性が詳細に検討されることが望まれる。

結 語

急性脳炎・脳症発病から平均 17 年経過した 199 例の後遺症を調査し、ADL・てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害の中では、てんかん発作の障害レベルが比較的強かつた。

文 献

1. Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med.* 2000; 39(11): 894-900.
2. Rautonen J, Koskineni M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10(6): 441-6.
3. 高橋幸利、久保田裕子、大谷英之、他、難治てんかん：West 症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、脳炎後てんかん、阿部康二編集、「神經難病のすべて」新興医学出版社、印刷中。
4. 高橋幸利、西村成子、角替央野、他、自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性、臨床精神薬理、2007; 10: 印刷中。
5. Takahashi Y, Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 2006; 1: 291-302.
6. 高橋幸利、山崎悦子、久保田裕子、他、シンポジウム—非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE)再考、抗グルタミン酸受容体 e2 抗体と辺縁系脳炎、*Neuroinfection*, in press.
7. 有村公良、渡辺修、長堂竜維、NHLE 再考 - 抗 VGKC 抗体、*Neuroinfection* 2006; 11; 9.
8. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, et al., Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis, *Ann Neurol* 2003; 54(4): 530-533.
9. Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al., Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto 1 s encephalopathy. *J Neuroimmunology* 2005; 162: 130-136.

会の現況

(2009年4月1日現在)

顧問	井形 昭弘 萬年 徹	石井 慶蔵	加地 正郎	倉田 育	立石 潤
特別功労会員	岩田 誠 松永 宗雄	塩澤 全司	庄司 紘史	高須 俊明	富樫 武弘
功労会員	渥美 哲至 竹内 博明 服部 孝道 山口 英世	磯村 恩无 田代 邦雄 本藤 良 山本 恒司	栗原 照幸 寺尾 壽夫 松本 博之	島津 邦男 長嶋 和郎 水野 美邦	高柳 哲也 西丸 雄也 森松 光紀
理事長	水澤 英洋				
理事	糸山 泰人 古川 済	葛原 茂樹 水谷 智彦	辻 省次 森島 恒雄	中野 今治	原 寿郎
監事	布井 博幸	山田 正仁			
評議員	相原 正男 池田 修一 伊藤 瑞規 内野 誠 岡部 信彦 亀井 聰 岸田 日帶 國本 雅也 黒田 康夫 佐々木 秀直 清水 輝夫 鈴木 裕 高木 繁治 田中 正美 坪井 義夫 中里 良彦 成田 光生 馬場 正之 藤原 一男 松井 真 村上 龍文 矢部 一郎 湯浅 龍彦 好永 順二	綾部 光芳 石川 欽也 糸川かおり 尾内 一信 小川 克彦 河島 尚志 吉良 潤一 熊本 俊秀 小島 重幸 佐多徹 東海林幹 錫村昭生 高梨潤 谷脇一 出口恭 中島健 西澤正 濱野豊 法化圖 松本昌 村田顕 山田達 横田隆 米田誠	有村 公良 伊住 浩史 犬塚 貴実 大石 幸生 小鹿 満 河村 龍太郎 吉良 龍太郎 倉根 一郎 小林 槟雄 塩田 雅嗣 新藤 和雅 砂田 秀和 高橋 幸利 田中 正慎 富樺 人治 中嶋 健秀 二瓶 次 平田 明健 星加 健司 三木 繁雄 村山 雄司 山根 清美 吉川 哲史 陸 重雄	栗屋 豊二 出雲 周二 岩崎 靖二 太田 宏平 梶原 龍兒 神田 進 楠栗 勝 山山由美子 斎藤正司 塩見重 木川文 瀬川德 橋千洋 葉中進 中川浩 瀬中法 野平也 倉一幹 山平光 坂矢亮 根江雅 根高俊 村高成 野恭成 前高成 村高成 井高成 森高成 脇高成 芳高成	飯塚 高志 市山聰 上野義朗 大原泰 片岸修 原田浩 岸原朗 黒田義 岩田浩 作田則 自田弘 見田則 鈴木元 祖父江 高橋若 辻高生 坂長貞 根中貞 野高俊 前高成 村高成 井高成 森高成 脇高成 芳高成

(119名；五十音順)

賛助会員 グラクソ・スミスクライン株式会社

総会員数 502名(一般会員;343名)

事務局 東京医科歯科大学脳神経病態学(神経内科)

日本神経感染症学会会則

(平成 20 年 4 月 1 日)

- 第一条 本会は日本神経感染症学会 (Japanese Society for Neuroinfectious Diseases) と称する。
- 第二条 本会の目的は神経感染症の 1. 成因、2. 痘学、3. 診断、4. 治療、5. 予防について基礎的及び、臨床的研究の発展を図り併せて社会へ成果を還元することを目的とする。
- 第三条 本会の目的を達成するために次の事業を行う。
- (1) 年次研究集会「日本神経感染症学会」の開催
 - (2) 学会誌 (NEUROINFECTION) の発行
 - (3) その他 本会の目的に必要な調査・研究・知識普及などの事業
- 第四条 本会の正会員は、前条の目的にかなった調査・研究を行う研究者で評議員会によって承認されたものとする。会員は会費納入の義務を負う。
- 第五条 役員 (評議員、会長、理事、監事、理事長及び顧問)
1. 評議員は理事会により正会員より選出される。
 2. 評議員は本会の運営につき審議する。
 3. 理事は評議員の中より若干名選出される。
 4. 理事は、本会の運営に当たる。
 5. 理事の互選により理事長を選出する。
 6. 会長 1 名を評議員の中から選ぶ。会長の任期は 1 年とし、年次研究集会を担当する。
会長は評議員会及び総会を招集する。
 7. 会計監査のため評議員より 1 名の監事を依頼する。監事は理事を兼ねない。
 8. 助言者として若干名の顧問をおくことができる。
 9. 上記役員の任期は 2 年とし、再任を妨げない。
- 第六条 会議 (評議員会、理事会、総会) は、それぞれ以下の事項を担当する。
1. 評議員会は委任状を含め半数以上の評議員の出席をもって成立し、次の事項を審議決定する。
 - (1) 年次研究集会「日本神経感染症学会」の開催
 - (2) 学会誌の発行
 - (3) 会員の入会と退会
 - (4) 理事会の選出した役員の承認
 - (5) 会則の変更
 - (6) その他、本会の目的に必要な調査・研究・知識普及などの事業
 - (7) 次年度予算と前年度決算
 2. 理事会は会の運営に当たる。
 3. 総会は評議員会での審議決定の報告を受け、意見を述べることができる。
- 第七条 本会の事務局は、評議員会の指定するところにおく。

- 第八条 1. 本会の経費は会費その他をもって充てる。
2. 本会の会計年度は4月1日に始まり、3月31日に終わるものとする。
3. 会員は年度初めまでに当該年度の会費を納入するものとする。
4. 本会の毎会計年度収支決算はその前年度終了後監査を受け、評議員会の承認に付するものとする。

付則1. 本会の事務局は、当分の間、東京医科歯科大学神経内科におく。

付則2. 本会則は平成18年4月1日から実施する。

付則3. 本会の会費は年額以下のごとく定める。

会 費 一般会員 7千円

評議員 9千円

理事 1万円

賛助会員会費 一口5万円、一口以上

「NEUROINFECTION」投稿規程

(2007年5月改訂)

1. 投稿にあたって

- 1) 著者、共著者は日本神経感染症学会員に限らない。
- 2) 論文の内容は神経感染症に関連するものを広く採用する。
- 3) 投稿論文（原著、症例報告）は国内外の他雑誌に掲載されていないもの、あるいは投稿中でない論文に限る。なお、英文の原稿も受け付ける。
- 4) 投稿論文の採否は編集委員会での審査により決定する。
- 5) 論文審査料は無料とする。
- 6) 論文掲載料は無料であり、写真については原則白黒とする。ただし、カラー写真を希望する場合は実費を徴収する。
- 7) 別刷は有料とする。50部単位で実費を徴収する。
- 8) すべての論文の著作権は日本神経感染症学会に帰属する。

2. 論文の構成

投稿論文（原著、症例報告）：原著は要旨300字以内、本文400字詰原稿用紙20枚（8000字）以内、文献30以内、図表8個以内、英文抄録500語以内とする。症例報告は、6000字以内、文献20個以内、図表6個以内、要約、英文抄録は原著と同じ。

	要約	本文	文献	図・表	英文抄録
原 著	300字	8000字以内	30個以内	8個以内	500語
症例報告	300字	6000字以内	20個以内	6個以内	500語

3. 執筆要項

- 1) 原稿の送り先

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
 東京医科歯科大学神経内科 内
 日本神経感染症学会事務局 編集委員長 宛
 電話：03-5803-5234、FAX：03-5803-0169

- 2) 原稿はパソコンまたはワープロに限り、A4判（1枚あたり2000字まで）で印刷したものとする。
- 3) 原稿の電子ファイルを送ること、メディアはフロッピー、CD-R、DVD-R、あるいはMOでよい。（OS、ソフトウェア、ファイル名を必ず記載のこと）。
- 4) 投稿論文の原稿はオリジナル1部、コピー2部（図表を含む）を送ること。
- 5) 投稿論文とともに、共著者全員の署名の入った投稿承諾書（巻末の別紙）を送ること。
- 6) 表紙には和文、英文で表題、著者名、所属、連絡先を記す。
- 7) 表紙にはKey Wordsを英語と日本語で掲げる（5つまで）。
- 8) 投稿論文の場合、要旨について本文として、はじめに、目的、対象・方法、考察、結論または結語などの項目を掲げる。また、症例報告の場合、症例という項目を挙げてもよい。
- 9) 専門用語以外は当用漢字、現代仮名遣いを用い、句読点を正確に書く。

- 10) 外国語の固有名詞（人名、地名）は原語のまま用いる。すでに、日本語化して久しいものはなるべくカタカナとする。商標薬品名、その他の固有名詞の頭文字は大文字とするが、文中の外国語単語（病名、その他）の頭文字は、ドイツ語名詞及び文頭の場合を除きすべて小文字とする。
- 11) 数字は算用数字を用い、度量衡単位は CGS 単位で、m、cm、mm、cm²、Kg、g、mg などとする。
- 12) 写真、図、表には必ず表題をつける。また必要に応じて説明もつけること。組織標本には染色法と倍率を付ける。写真は原寸大で印刷できる大きさで、十分鮮明なものとし、原寸大の大きさは 21 cm × 14 cm を限度とする。写真は原則として白黒とする。
- 13) 文献は本文に用いられたものを引用順に挙げ、引用番号は、本文中の引用箇所に肩番号で記す。また、文献は下記のように記載し、欧文雑誌の略名は最近の Index Medicus に従う。

雑誌の場合 著者氏名：題名、誌名、巻数：起始頁—最終頁、西暦発行年

書籍の場合 著者氏名：書名、版数、発行所名、発行地、西暦発行年、巻数、引用頁

執筆者名：論文名、書籍名、編集者名、章（または巻）、発行所名、発行地、
西暦発行年、引用頁（起始頁—最終頁）

学会発表の抄録を引用するときは表題の最後に（会）、欧文発表の場合は（abstr）とする。

- 14) 引用文献の著者氏名は、3 名以内の場合は全員を書き、4 名以上の場合は 3 名連記の上、「ほか」あるいは et al とする。

4. 引用文献例

- 1) Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al : Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 314 : 144-149, 1986.
- 2) Baringer JR, Pisani P : Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction, Ann Neurol 36 : 823-829, 1994.
- 3) 水谷裕迫、水谷弘子、亀井聰、ほか：単純ヘルペスウイルス脳炎のウイルス血清学的診断に関する研究、感染症学会誌 58 : 187-196, 1984.
- 4) 平井 良、三浦夕美子、綾部 光芳、ほか：海馬に限局したMR I 所見を呈したヘルペス脳炎で、肺小細胞癌が判明した 1 症例（会）、Neuroinfection 8 : 57, 2003.
- 5) Heilman KM, Valenstein E, eds : Clinical Neuropsychology, 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1985, pp94-97.
- 6) 岩田 誠、織田敏次 監修：新・病気とからだの読本 第1巻 消化器、暮らしの手帖社、東京、2000, pp52-58.
- 7) 高須俊明：ウイルス性脳炎（亀山正邦、高倉公明、編）。今日の神経疾患治療指針、医学書院、東京 1994, pp325-328.

投稿承諾書

年 月 日 提出

日本神経感染症学会 殿

論文題名：_____

筆頭著者 所属：_____

フリガナ
氏名：_____



上記の論文を日本神経感染症学会に投稿することを、共著者として承諾いたします。
また、本論文の著作権が日本神経感染症学会に帰属することに、筆頭著者を含め異議ございません。

共 著 者

所属：_____ フリガナ
氏名：_____



所属：_____ フリガナ
氏名：_____



所属：_____ フリガナ
氏名：_____



所属：_____ フリガナ
氏名：_____



所属：_____ フリガナ
氏名：_____



編集後記

Neuroinfection 14巻1号をお届けする。この号は昨年(2008年)の第13回日本神経感染症学会学術総会(東京)の特集号であるが、発行が送れてしまったことをお詫びする。

本号では、上述学術集会の会長講演、特別講演、教育講演、シンポジウム、ワークショップの大部分の発表が掲載されているので、皆様のお役に立つであろうと感じている。また、これまで事務上の手違いで遅れていた高橋幸利らの原著論文も掲載している。

今年の4月から編集委員として下記の5先生に加わっていただいた。「Neuroinfection」をさらに充実させるために、会員の皆様に積極的に投稿していただきたいと御願いする次第である。

(水谷智彦)

編集委員
水谷 智彦(委員長)
市山 高志 大原 義朗 亀井 聰
高橋 幸利 前垣 義弘

Neuroinfection 第14巻 1号
発行 平成21年9月30日
発行者 水澤 英洋

発行所 日本神経感染症学会事務局
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
東京都医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
脳神経病態学(神経内科学)分野
TEL: 03-5803-5234
FAX: 03-5803-0169

印刷所 株式会社 朝陽社
〒173-0027 東京都板橋区南町50-3
TEL: 03-3955-5651
FAX: 03-3973-2030
E-mail: choyosha@mars.plala.or.jp

