NEURO・INFECTION

3巻，1号．1998．

日本神経感染症研究会

機関誌

Neuro-infection 3巻の発刊にあたって

神経感染症はヘルペス脳炎、エイズ脳症、遅発ウイルス感染、各種髄膜炎、日和見感染症など診断、治療に苦慮する疾患群を含み、常に診断、研究の向上が必要とされる領域である。本研究会の会員は神経内科、内科、小児科を中心に基礎医学者を含め200名を越えるに至り、第3回日本神経感染症研究会は1998年2月20日，21日、順天堂大学有山記念会館において盛会裏に終了した。

特別講演1の精神・神経センター国府台病院長の佐藤猛先生によるクロイツフェルト・ヤコブ病においては、1996年5月設置された緊急疫学調査班の成果が報告され、特別講演2の長崎大熱研五十嵐章教授のフラビウイルス感染症では、アジア地区で問題になっているデングウイルス感染症、日本脳炎が紹介された。

第1回、2回研究会のシンポジウムでは、急性脳炎の疫学と診断、ヘルペス脳炎難治例の診断・治療がとり上げられたが、今回は髄膜炎の診断と治療のシンポジウムが企画された。云うまでもなく各種髄膜炎の診断・治療は迅速さが要求され、治療の遅れは重篤な後遺症を引き起こす。PCR診断、サイトカインの関与など新しい進歩が示され、活発な討論が展開された。

シンポジウム関連演題を含め50題余の一般演題はいずれも興味のある内容であった。2日間を通じて熱気に満ちた活発な発表、討議が行われたが、本誌はその発表記録集である。この領域の研究・治療に役立つことを祈念する。併せて、本会および本誌の発展に対する会員御一同の御協力に深く感謝申し上げる。

1998年7月

第3回研究集会世話人・幹事　庄司紘史
幹事　糸山泰人
森島恒雄
塩澤全司
高須俊明
富樫武弘

特別講演

(1) クロイッフェルト・ヤコブ病
佐藤　猛　　P．1－2

(2) フラビウイルス感染症
五十嵐　章　　P．3－6

特別講演（１）

クロイツフェルト・ヤコブ病

国立精神・神経センター国府台病院
佐藤　猛

1996年３月、英国で発表されたヒトの新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)が大量発生した狂牛病から感染した疑いがもたれ、世界的な注目を集めた。わが国においても新変異型CJDが存在するかどうかを明らかし、国民の不安を取り除くため同年５月、全国緊急疫学調査班が設置された。その結果、わが国では新変異型CJDの存在は認められなかったものの、脳外科手術時に使用されたヒト乾燥硬膜移植歴のある患者から43例にも及ぶCJD発症者が判明し、新たな社会問題となった。その結果を中心にわが国のCJDの実態と硬膜移植例の特徴について報告する。

1）今回の全国調査で829例のCJD患者が把握された。孤発性CJDは749名（硬膜移植例42例を含む）、家族性CJDは45例（硬膜移植例１例含む）、Gerstmann-Straussler-Scheinker(GSS)病は35例であった。

孤発性CJDでは男女比は 1:1.4、平均発症年齢は62.0歳であった。家族性CJDは 61.6歳、GSSは51.3歳であった。

2）患者数は年々増加傾向を示していた。1985年１月から1996年５月までの11年５ヶ月間で、年平均人口100万当たり、男0.49、女0.67であった。1994年、1995年には罹患率は男女合わせて0.85、0.91と増加していた。

3）孤発性CJDの初発症状は記憶障害、人格変化などの精神・知能障害は29.9%,視覚異常・眼球運動障害が18.1%,小脳失調が11.5%であった。

発症から３ヶ月以内に出現した症状は孤発性CJDでは痴呆50.0%,歩行障害53.1%,小脳失調27.8%,ミオクロヌス48.9%,無動性無言状態33.5%であった。ミオクロヌスは全経過を通じて85.9%、脳波上のPSDは82.2%に認められた。

4）平均罹病期間は孤発性CJDは17.5±18.4ヶ月、家族性CJDは14.6±10.7ヶ月、GSSは68.4±54.4ヶ月であった。

5）今回調査を実施するきっかけとなった、英国での狂牛病の感染が推定されている新変異型CJDは、1993年以降に発症しており、16歳から39歳までの若年発症が特徴である。わが国ではここ10年間に39歳以下の発症例の増加は認められず、新変異型CJDの発病に関して、現時点では否定的ではないかと考えられるが、今後もCJD発症者数の推移を注目する必要がある。

6）硬膜移植歴を有する症例は43例報告された（その中１例は恐らく硬膜移植を受けたと推定されているが、使用有無が確認出来なかった）。１例は脊椎手術、その他の42例は脳外科の手術時に硬膜が使用されていた。なお別の74歳の１例は硬膜移植後２ヶ月で発症しており、硬膜移植の影響とは考え難かったので硬膜移植例としてのまとめからは除外した。

今回明らかになったことは、

（1）硬膜移植の時期から発症までの期間は16ヶ月から16年（平均89.4±43.8ヶ月）

（2）硬膜移植の時期が1984年から1985年に集中していること

（3）硬膜使用数（年間約20,000件）から推計すると、ここ10年間の硬膜移植例について5,000人に約１人の割合でCJDが発症していること

（4）一般集団よりも硬膜移植歴を有するものに、CJD発症率が極めて高いことから、疫学的には両者の間に因果関係が存在すること

（5）硬膜移植歴を有する43例中、42例（推定例１例を含む）は1N NaOHによる不活化処理導入以前の旧処理法による硬膜が移植されていた。

（6）硬膜移植例のCJD発症年齢は26歳から79歳、平均53.1±13.0歳であり、孤発性CJDの発症年齢63.0±10.4歳と比較すると、若年発症の傾向が認められた。

（7）硬膜移植を受けた手術部位が記載されていた症例での内訳は、天幕上13例に対し、天幕下の手術は27例と多かった。さらに天幕下の手術例では小脳失調で発症するものが多い傾向にあった。

特別講演（２）

フラビウイルス感染症

長崎大学熱帯医学研究所　病原体解析部門分子構造解析分野
五十嵐　章

［緒言］フラビウイルス科・フラビウイルス属の粒子は直径約50 nmの球形で、外被膜と、3種類の構造蛋白質[外被膜糖蛋白質(E)、コア蛋白質(C)、膜蛋白質(M)]を有する。遺伝子は約11 kbの1本鎖(+)極性RNAで、約100塩基の5'非コード領域(NCR)と約500塩基の3'NCRの間に、約10 kbの読み取り枠(ORF)が存在する。ORFの5'側約1/4は構造蛋白質遺伝子(C, PrM/M, E)、3'側約3/4は非構造蛋白質遺伝子(NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5)である。RNAの5'末端にはcapがあるが、3'末端にpolyAがなくstem-loopの2次構造を取る。ウイルス粒子の最外側にあるE蛋白質はウイルスと宿主細胞との相互作用に重要であり、型特異的、群特異的、フラビウイルス共通など、複数の抗原決定基を保有する。フラビウイルスの殆どは、蚊やダニ等の吸血性節足動物が媒介するアルボウイルスで、抗原性により複数の群に分類される。フラビウイルス感染の臨床症状は、軽症では不顕性感染～不明熱、やや重症はデング症候群、更に重症例は出血熱、最も重症は脳炎である。

［デング熱／デング出血熱］本疾患の病原体であるデングウイルスには交叉反応を示すが長期間の交叉免疫が成立しない４つの血清型(D1, D2, D3, D4)が存在する。デングウイルスの主要媒介蚊であるネッタイシマカは種々の人工容器で発生し、ヒトを好んで吸血する。ヒトはデングウイルスに最も感受性の高い脊椎動物なので、熱帯地域の大都市は、殊に雨期には、デングウイルスの伝播に好都合である。古くから熱帯地域の風土病として知られていたデング熱(DF)の致命率は低いのに対して、1953年フィリピンでの流行以後、東南アジアの大都市で相次いで流行し、拡大したデング出血熱(DHF)は、適切な処置を施さないと短時間でショック死する危険性が高い（デングショック症候群: DSS）。デングウイルス感染症は近年、患者数の増加、流行地域の拡大、重症型(DHF/DSS)の出現の結果、世界の熱帯地域における大問題となっている。その防除手段であるデングワクチンは未だ開発途上であり、媒介蚊防除も永続的効果を上げるに至っていない。

デングの拡大要因は熱帯の発展途上国の経済発展に関係している。経済発展によって増加した人口の移住による都市化現象は、デングウイルスの感染環の拡大を招き、患者数の増加をもたらしている。一方、航空機で代表される交通手段の発達の結果、デングウイルスに感染した患者が潜伏期間中に移動する機会が増加し、患者がdengue receptive areaにウイルスを持ち込むことによって、流行地域が拡大している。

DHF/DSS患者における死に連なる重要な病態生理学的変化は、(1)血管透過性の昂進→plasma漏出→血液濃縮→循環血液量減少性ショックと、(2)血小板減少を含む血液凝固系の異常→播種性血管内凝固→大量出血である。DHF/DSSの治療方針はこれらの変化を是正するために、(1)に対してヘマト

クリット(Ht)を指標として、漏出したplasmaに見合う量の輸液を行い、(2)に対しては輸血を行う。輸液の初回量は7 ml/kg/hrを投与し、一般状態が改善しHtが低下すれば順次減量して24-48時間で停止する。それに対して、一般状態が改善されないか悪化する場合には、輸液量を順次増量し、それでも改善されない場合には、plasma或いはdextranを投与する。Htが低下しても一般状態が改善されない場合には大量出血の可能性を考慮して輸血を行う。注意すべき点は、一度血管外に漏出したplasmaは回復時に再吸収されるので、過剰の輸液は心肺系統に負荷を与える。治療法の進歩の結果、当初40-50%であった致命率が数%～1%以下に低下したが、この成果もデングの問題を根本的に解決していない。その理由は、患者数の増加による医療費の問題と、流行期にはデング患者の病床占拠による医療機関の機能マヒである。

デングウイルスに感染した患者の一部が重症化する「デング出血熱の発病機構」に関して、従来から(a)ウイルス毒力説と(b)２次感染説とが対立的に論じられてきた。(a)は単純明解であるが直接的証拠に乏しく、(b)はいくつかの傍証があるが２次感染患者の一部だけが重症化する「氷山現象」を説明し難い。最近ではこの両説は２律背反的ではないと考えられている。

Rico-Hesseら(1997)の西半球のD2ウイルスに関する分子疫学的研究によると、軽症患者からの分離株は従来から西半球に存在した遺伝子型であるが、重症患者からの分離株は東南アジア型である。タイおよびマレイシアで同年代に臨床的に異なる重篤度の患者から分離されたD2ウイルス株の遺伝子を比較解析した報告があるが決定的な結論を得るに至っていない。

我々は、デング出血熱の発病機構に関するウイルス毒力説の直接的証拠を得る目的で、タイ国東北部のNakhon Phanomにおいて1993年に、臨床的に重篤度の異なる患者から同一の方法で分離したD2ウイルス遺伝子の塩基配列と、それから推測されるアミノ酸配列を比較解析した。

解析に用いた4株のD2ウイルスの記号と各株が分離された患者の臨床診断は: ThNH7/93(DSS), ThNH28/93 (DHF grade II), ThNH52/93 (DHF grade I), ThNHp11/93 (DF)である。その結果、患者の重篤度との関連が推測される株特異的アミノ酸置換が発見された(Kyaw Zin Thant *et al.*, 1996）。(1) PrM領域130番目のI→R置換はDF分離株特異的であり、(2) NS1領域1053番目のD→G置換はDSS分離株特異的であった。これらは蛋白質の性質に重大な影響を与えると推測される。

上記４株について、3'及び5'NCRの塩基配列を解析した結果、5'NCRは完全に保存されていたが、3'NCRではDF分離株の3'末端から297-299番目の3塩基置換(TCG→CAA)によって、3'NCRの２次構造も他の株とは大きく異なっていた。更に、DSS分離株の２次構造もDHF分離株と異なっていた(Mangada and Igarashi, 1997)。

デングワクチンが実用化されていない現時点で唯一可能なデング対策である媒介蚊防除に関し、ベトナム国立衛生疫学研究所、住友化学工業（株）との共同研究として、オリセットネット(OLN)によるデング媒介蚊防除野外試験を行った。1994年4月ベトナム北部Hai Hung県の試験区域500戸の入り

口、窓、通風孔などをOLNで覆った結果、試験区域ではネッタイシマカ密度は検出限度以下に低下し、12月まで維持された。健康学童血清のデングIgM抗体の測定結果は、OLN設置によりデングウイルスの伝播が遮断されたことを示した。本法は現地住民の受け入れが良好であり、デングを含む蚊媒介性疾患の防除法の１つとして有望であると考えられる(Igarashi, 1997)。

［日本脳炎］日本脳炎は致命率が高く、生存者の約半数も精神神経障害を伴う後遺症を残すことから重用視される。日本脳炎の媒介蚊であるコガタアカイエカなどは水田で発生し、ブタなどの大動物を好んで吸血する。ブタは日本脳炎ウイルスの増幅動物であり、サギなどの野鳥も増幅動物の作用を有する。日本脳炎及び日本脳炎ウイルスは、東アジアから東南アジアを経て南アジアに至るアジアモンスーン地域に存在する。日本では1966年以降、韓国では1981年以降患者数が激減した原因は予防ワクチンの大規模接種と媒介蚊の減少、並びに生活環境の変化が考えられている。中国でも独自のワクチンを開発し接種した結果、患者数は漸減しているが、未だ年間数万名の患者が発生している。一方、ベトナムでは1965年以降、タイでは1969年以降、インドとネパールでは1978年以降、スリランカでは1985年以降、日本脳炎が流行して患者が多発している。これらアジアの発展途上国における日本脳炎の拡大要因として、経済発展に伴う増加人口を賄うための農業開発が関係するとの見解がある。

日本脳炎の予防には日本で開発された不活化ワクチンが有効であるが、現在日本脳炎が流行しているアジアの発展途上国で使用するにはその価格と供給量、及びマウス脳を原料とすることに対する文化的障壁が問題である。演者は1985年以来WHO西太平洋地域事務局の短期コンサルタントとして、ベトナムにおける日本脳炎ワクチンの現地生産に関与してきた。製造を開始した1990年以後漸次生産量は増加しており、ベトナム製ワクチン接種による中和抗体産生能は日本製に遜色がない。

フィリピン、マレイシア、インドネシアなどの熱帯アジア諸国では、日本脳炎ウイルスとその媒介蚊が存在するが、患者数は比較的少ない。Chenらはアジア各地で分離された日本脳炎ウイルス株を遺伝子のPrM領域240塩基配列の比較解析によって４つの遺伝子型に分類し、遺伝子型IとIIIは、フィリピンを例外として、患者多発地域に存在するが、遺伝子型IIとIVは患者の比較的少ない地域に存在することを示した。しかしながら我々がマレイシアで野外蚊から分離したウイルスを解析した結果、従来から報告されていた遺伝子型II以外に、遺伝子型Iと IIIも分離されたので、遺伝子型の相違で日本脳炎の疫学的相違を説明できない(Tsuchie *et al.*, 1997)。

上記の日本脳炎常在地域の周辺に時として日本脳炎が波及する。高須教授らは以前よりパキスタンの急性脳炎を研究し、臨床的に日本脳炎と診断される症例を報告されていたが、日本脳炎に近縁な西ナイルウイルスとの交叉反応のために血清診断による鑑別は困難であった。1992年カラチにおける24例の急性脳炎患者の髄液をPCRで検査した結果、西ナイルウイルス遺伝子を8例、日本脳炎ウイルス遺伝子を1例から検出できた。1990年には

Saipan島、1995年にはオーストラリアとパプアニューギネア間のTorres海峡のBadu島で日本脳炎が流行し、死亡者を含む患者が発生した。

我々はタイ国北部において1992-1993年のに採取された野外蚊から3株のフラビウイルスを分離した。日本脳炎の標準株である中山株、JaGAr-01株に対する抗体を用いた血清反応では分離株の同定は困難であったが、PCRによる遺伝子増幅によってその2株(ThCMAr44/922, ThCMAr67/93)は日本脳炎ウイルスと同定された。タイ国で分離され遺伝子型Iに分類された日本脳炎ウイルス12株は、交叉中和試験の結果、ThCMAr44/92亜型、ThCMAr67/93亜型、それ以外の亜型（中山亜型、JaGAr01亜型以外）の少なくとも３つの亜型に分類された(Ali and Igarashi, 1997)。

［ダニ脳炎］[redacted]年10月27日北海道函館市近郊で発生した37才の女性の急性脳炎患者の確認試験を依頼された。患者は渡航歴がなく、日本脳炎ワクチン接種歴があった。患者は臨床症状と髄液所見からウイルス性脳炎と診断されたが、発病時期と地域からダニ脳炎の可能性を含めて検査した。その結果、日本脳炎に対するIgM抗体は陰性、中和試験でも日本脳炎は陰性であったが、ロシア春夏脳炎に対して特異的な抗体上昇を認めた。従って、本患者はロシア春夏脳炎或いはあそれに近縁なウイルスの感染と診断した。その後、北海道大学大学院獣医学研究科の橋本教授、高島教授らが本ウイルスの疫学的研究を遂行し、ウイルス分離などの成果を上げておられる(Takashima *et al.*, 1997)。

［おわりに］デングウイルスは日本近い東南アジアは流行地域であり、日本人旅行者の感染例も少なくない。日本脳炎は日本では低流行であるが、いくつかのアジアの発展途上国で流行して大問題となっている。日本における急性脳炎患者は、ことに日本脳炎のIgM抗体が陰性で日本脳炎の流行閑期に発生した症例では、ダニ脳炎の可能性も考慮して検査する必要がある。

［文献］

1) Ali A, Igarashi A: Antigenic and genetic variation among Japanese encephalitis virus strains belonging to genotype 1. Microbiol Immunol 41: 241-252 (1997)

2) Igarashi A: Impact of dengue virus infection and its control. FEMS Immunol Med Microbiol 18: 291-300 (1997)

3) Kyaw Zin Thant, Morita K, Igarashi A: Detection of disease severity-related molecular differences among new Thai dengue-2 isolates in 1993, based on their structural proteins and major non-structural protein NS1 sequences. Microbiol Immunol 40: 205-216 (1996)

4) Mangada MNM, Igarashi A: Sequences of terminal non-coding regions from dengue-2 viruses isolated from patients exhibiting different disease severities. Virus Genes 14: 5-12 (1997)

5) Takashima I, Morita K, Chiba M, *et al.*: A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. J Clin Microbiol 35: 1943-1947 (1997)

6) Tsuchie H, Oda K, Vythilingam I *et al.*: Genotypes of Japanese encephalitis virus isolated in three States in Malaysia. Am J Trop Med Hyg 56: 153-158 (1997)

シンポジウム

髄膜炎の診断と治療

S－1　我が国の髄膜炎の病因・病原別入院患者数の疫学調査
亀井　聡　P．7－9

S－2　我が国における小児期の細菌性髄膜炎の発生状況
－全国のアンケート調査結果（1994年）－
富樫　武弘　P．10－11

S－3　無菌性髄膜炎の病原診断
細矢　光亮　P．12

S－4　細菌性髄膜炎のデキサメサゾン療法とサイトカイン
大賀　正一　P．13－14

S－5　市中病院における細菌性髄膜炎とその疑診例の検討
陸　重雄　P．15－16

S－6　細菌性及び無菌性髄膜炎における髄液中
α-melanocyte-stimulating hormone の検討
市山　高志　P．17－18

S－7　結核性髄膜炎
綾部　光芳　P．19－20

S－8　当科で経験した中枢神経系の *Cryptococcus* 感染症の臨床像と
診断についての検討
小野　真一　P．21

S－9　髄液所見：髄液細胞分類による疾患病態の検討
中村　正三　P．22

S－1　我が国の髄膜炎の病因・病原別入院患者数の疫学調査

日本大学神経内科
亀井　聡, 高須俊明

【目的】わが国の髄膜炎の病因・病原別年間発生数を推定する為、診断信頼性の高い大病院の髄膜炎全体および病因・病原別の年間入院患者数を終次的診療責任を有する医師へのアンケート調査から推定する。

【方法】(1)平成1～3年のわが国の200床以上の大病院における髄膜炎の年間入院患者数について内科,神経内科,小児科のチーフに1次アンケート調査を実施した。有用回答は4,477診療科中1,250科(27.9%)であった。有用回答の実数を未回答に外挿して髄膜炎全体の年間入院患者総数を推定した。(2)1次調査の有用回答施設に各例の病因・病原について2次アンケート調査を行なった。2次調査の有用回答は1,250診療科中377科(30.2%)であった。2次調査の有用回答の実数を未回答に外挿し、病因・病原別の年間入院患者数を推定した。なお、群間比較は正規分布による比率の検定で行った。

【結果】

表1:有用回答群の偏り

種別	区分	有用回答率 1次調査	有用回答率 2次調査	群間比較検定結果
病院種別	大学病院	49.6% (241 / 486)	16.7% (81 / 486)	大学病院は一般病院より有意に回答率が高い($p<0.01$).
	一般病院	25.3% (1009 / 3991)	7.4% (296 / 3991)	
診療科別	内科	23.8% (584 / 2454)	5.0% (122 / 2454)	神経内科,小児科は、内科より有意に回答率が高い(各々$p<0.01$).
	神経内科	29.5% (154 / 522)	11.3% (59 / 522)	
	小児科	34.1% (512 / 1501)	13.1% (196 / 1501)	
病床数別	300床未満	23.9% (401 / 1678)	16.3% (274 / 1678)	300床以上は300床未満より有意に回答率が高い($p<0.01$).
	300床以上	30.2% (854 / 2799)	3.7% (103 / 2799)	
地域別	北海道	26.1% (72 / 276)	8.3% (23 / 276)	地域別では各群に有意差はなかった.
	東北	25,4% (98 / 386)	9.3% (36 / 386)	
	関東	30.7% (347 / 1131)	8.5% (96 / 1131)	
	中部/北陸	28.3% (220 / 778)	9.3% (72 / 778)	
	近畿/中国	26.5% (296 / 1116)	8.3% (93 / 1116)	
	四国	30.1% (58 / 193)	9.8% (19 / 193)	
	九州	27.3% (163 / 596)	6.4% (38 / 596)	

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

[1次調査結果]有用回答1,250診療科における髄膜炎の年間入院患者の実数を表2に示す。平成1～3年に、年間髄膜炎が大病院に10,041±4,517例入院していたのを確認した。各診療科１科あたりの髄膜炎の年間入院患者数の実数を表3に示す。１科あたりの年間入院患者数は、合計で小児科が最も多かった。大学病院と一般病院の比較では、各科いずれも一般病院に多かった。有用回答の結果を未回答に外挿する場合、有用回答のバイアスおよび

表2:有用回答1,250診療科における髄膜炎の年間入院患者の実数
(年間平均±標準偏差)

	内科	神経内科	小児科	3科合計
大学病院	(159科)	(30科)	(52科)	(241科)
	157±33	130±32	595±224	881±288
一般病院	(425科)	(124科)	(460科)	(1,009科)
	1,045±491	563±214	7,552±3,526	9,161±4,229
合計	(584科)	(154科)	(512科)	(1,250科)
	1,202±525	693±244	8,147±3,750	10,041±4,517

表3:各診療科1科あたりの髄膜炎の年間入院患者の実数(年間平均±標準偏差)

	内科	神経内科	小児科	3科合計
大学病院	1.0±0.21	4.3±1.1	11.4±4.3	3.6±1.2
一般病院	2.5±1.2	4.5±1.7	16.4±7.7	9.0±4.2
合計	2.1±0.9	4.4±1.6	15.9±7.3	8.0±3.6

および髄膜炎における各科の役割や同一診療科でも大学病院と一般病院で役割に相違があることを考慮する必要がある。従って、髄膜炎の平成1～3年における年間入院患者数の外挿推定は病院種別,診療科別,病床数別に算出した。わが国における髄膜炎の年間入院患者数の外挿推定結果を表4に示す。

表4:わが国における髄膜炎の平成1～3年度における年間入院患者数の外挿推定(年間平均±標準偏差)

	内科	神経内科	小児科	3科合計
300床以上				
大学病院	(325科)	(42科)	(101科)	(486科)
	222±55	172±42	1,144±456	1,540±578
一般病院	(1,131科)	(341科)	(860科)	(3,991科)
	4,931±2,198	1,759±625	17,561±7,964	24,251±16,672
300床未満				
大学病院	(11科)	(0科)	(7科)	(18科)
	12±2	0±0	32±8	44±11
一般病院	(987科)	(139科)	(533科)	(1,659科)
	813±275	289±156	4,939±2,633	6,041±3,812
300床以上と300床未満の合計				
合計	(2,454科)	(522科)	(1,501科)	(4,477科)
	5,978±2,200	2,223±819	23,676±10,972	31,877±16,127

平成1～3年に我が国に髄膜炎が年間31,877±16,127名入院していたと推定した。髄膜炎の入院患者の２次調査にて37.9%の患者について有用回答を得た。転院比率は0.68%であった。この比率で補正すると,約32,000±16,000名の髄膜炎が年間に入院していたと推定した。

平成3年の人口が1億2404万人であったことより髄膜炎の年間有病率の下限値は人口100万あたり258±129名と推定した。

[2次調査結果] ２次調査の有用回答群のバイアスの検討結果は、１次調査と同様に病院種別,診療科別,病床数別で有意差を認めた。以上より１次調査と同様に外挿推定した。わが国の大病院における病因・病原別の髄膜炎の年間入院患者数の推定を表5に示した。病因・病原別の推定入院数の年間平均は、病因を特定し得たウイルス性(ウイルス性と記載する)5898名,細菌性1532名,結核性264名,真菌性53名,その他の特定された病因による髄膜炎は821名であった。しかし、最も多いのは病因・病原不明で23,432名であった。相対比では、病因が明らかなうち最も多いのはウイルス性で約2割,細菌性は約5%であった。病因・病原不明は約７割であった。

表5:わが国における髄膜炎の平成1～3年度における病因・病原別別年間入院患者数の外挿推定(年間平均±標準偏差)

疾患/病因	二次調査		対人口百万	相対比
	377科実数	4,477科推定		
髄膜炎	3,805±1,781	32,000±16,000	258±129	100%
(特定)ウイルス性髄膜炎	669±226	5,898±1,656	48.6±13.4	18.4
細菌性髄膜炎	167±31	1,532±435	12.4±3.5	4.8
結核性髄膜炎	27±4	264±120	2.0±1.0	0.8
真菌性髄膜炎	5±1	53±28	0.4±0.2	0.17
他の特定された病因による髄膜炎	86±9	821±358	6.6±2.9	2.6
病因・病原不明	2,851±1,567	23,432±1,891	188±15.2	73.2

表6:わが国におけるウイルス性髄膜炎の年間入院患者数の推定(年間平均±標準偏差)

疾患/病因	二次調査		対人口百万	相対比
	377科実数	4,477科推定		
ウイルス性髄膜炎	669±266名	5,898±1,656名	48.6±13.4	100%
ムンプスウイルス	336±266	3,500±3,088	29.2±24.9	59.3
エコーウイルス	241±325	1,558±1,612	12.6±13.0	26.4
コクサッキーウイルス	21±15	213±214	1.7±1.7	3.6
水痘・帯状疱疹ウイルス	10±2	91±23	0.7±0.2	1.5
エンテロ71ウイルス	8±8	67±59	0.54±0.5	1.1
単純ヘルペスウイルス	8±4	65±22	0.52±0.2	1.1
麻疹ウイルス	2±1	17±7	0.14±0.06	0.3
EBウイルス	1±2	12±17	0.10±0.2	0.2
サイトメガロウイルス	1±2	11±18	0.09±0.2	0.2
パラインフルエンザウイルス	0.3±0.6	2±3	0.02±0.02	0.03
記載なし	41±9	362±84	3.0±0.7	6.1

ウイルス性髄膜炎の年間入院患者数の推定を表6に示した。ウイルス性髄膜炎の病因・病原別ではムンプスが約6割と最も多く、エコー26%,コクサッキー3.6%の順であった。ウイルス性髄膜炎の年次推移を図に示した。髄膜炎全体の推定患者数は、7788例,5199例,4706例と各年次間で有意差を認めた。各種ウイルスの年間入院数は、ムンプス,エコー,コクサッキーが多かったが、どの年次でもウイルス種間に,同一ウイルスでも年次間で有意差を認めた。つまり、ウイルス性髄膜炎では、入院患者数,病因ウイルスともに各年次で大きく異なっていた。ウイルス髄膜炎の地域分布について前述の3疾患の最も多かった年次の地域分布を検討した。平成1年のムンプスは中部北陸より南および北海道で東北,関東より有意に多く、平成3年のエコーは近畿中国より北で四国,九州より有意に多く、平成2年のコクサッキーは近畿中国で四国,北海道より有意に多かった。つまり、ウイルス性髄膜炎は地域差も大きいと考えた。最後に、他の特定された病因による髄膜炎の年間入院患者数の推定を表7に示した。この群では、ワクチン(全例MMR)接種後の髄膜炎が286名と最も多かった。MMR接種後の髄膜炎の年次推移は各年次で平成1～3年において各々300,384,175例と3年より1,2年は有意に多かった。しかし、地域差はなかった。

図:ウイルス性髄膜炎の推定入院患者数の年間推移

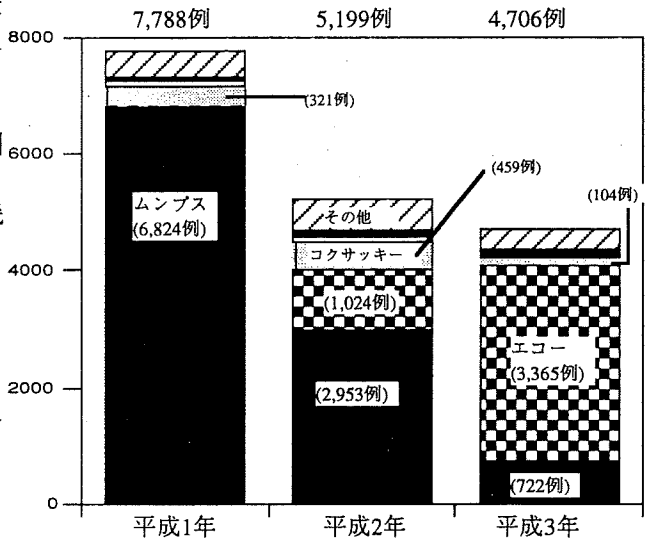


表7:他の特定された病因による髄膜炎の年間入院患者数の推定(年間平均±標準偏差)

疾患/病因	二次調査		対人口百万	相対比
	377科実数	4,477科推定		
他の特定された病因による髄膜炎	86±9名	821±358名	6.6±2.9	100%
ワクチン(MMR)接種後の髄膜炎	30±2	286±105	2.3±0.8	34.8
感染後髄膜炎	28±12	272±214	2.2±1.7	33.1
マイコプラズマ	5±3	42±32	0.3±0.3	5.1
内科疾患の合併症	2±2	24±19	0.2±0.2	2.9
癌性髄膜症	2±2	18±6	0.1±0.5	2.2
寄生虫性髄膜炎	1±1	7±12	0.06±0.09	0.9
記載なし	18±4	172±36	1.4±0.3	21.0

【考察】 過去の髄膜炎の疫学的調査として厚生省患者調査において髄膜炎の有病者数は3千～4千,細菌性髄膜炎が520名と推定している[1]。我々は、各々約3万2千,1500と推定した。この相異は患者調査が特定日の時点有病者数に対し,我々の推定が1年間の期間入院患者数であることよると考えた。

【結語】 平成1～3年に我が国の大病院に年間に髄膜炎全体で32,000±16,000名が入院していたと推定した。わが国の髄膜炎全体の年間有病率は、人口100万あたり258±129名と推定した。病因別の髄膜炎の年間入院患者数は平均でウイルス性5,898名,細菌性1,532名,結核性264名,真菌性53名と推定した。病因・病原不明は約７割を占めていた。ウイルス性髄膜炎の入院患者数は各年次で差があり、起因ウイルスの頻度も各年次で大きく異なっていた。

【文献】

1)藤田利治, 近藤喜代太郎, 金森雅夫: 器質性神経症状を呈する疾患に関する死亡数及び総患者数の推計. 厚生省 精神・神経疾患委託研究, 精神・神経・筋疾患の頻度, 発症要因及び予防に関する研究, 平成五年度研究報告書 (班長:近藤喜代太郎): 16-22, 1994.

S－2　我が国における小児期の細菌性髄膜炎の発生状況
－全国のアンケート調査結果（1994年）－

市立札幌病院[*1]聖マリアンナ医科大学[*2]国療三重病院[*3]千葉大学[*4]鳥取大学[*5]名古屋大学[*6]東京大学[*7]

○富樫武弘[*1]加藤達夫[*2]神谷齊[*3]上原すゞ子[*4]白木和夫[*5]森島恒雄[*6]中村明子[*7]

［目的］我が国におけるインフルエンザ菌ｂ型(Hib)ワクチン導入の必要性を検討することを目的としてわが国での小児細菌性髄膜炎、特にHib由来髄膜炎の疫学的実態をとらえるために細菌性髄膜炎疫学調査研究会（神谷齊会長）が発足した。本報告はこの研究会のまとめた1994年の全国アンケート調査の結果である。

［対象と方法］全都道府県の主要3,990施設（殆どの小児科学会認定医施設を含む）に対し、調査表を用いたアンケート調査を実施した。調査対象期間は1994年１月１日から12月31日までの１年間で、調査対象症例は16歳未満の全ての小児細菌性髄膜炎とした。調査表では発症年齢、性別、起因菌、予後を質問した。

［結果］調査表は1,649施設より返送され、回収率は41.3%であった。調査表が回収された336施設より、計591例の調査対象症例が報告された。主要起因菌別報告症例数は、インフルエンザ菌：254例（43.0%）、肺炎球菌：86例（14.6%）、Ｂ群連鎖球菌：50例（8.5%）、大腸菌：22例（3.7%）であり、起因菌不明例は125例（21.2%）であった。年齢別にみると、インフルエンザ菌性髄膜炎では、全症例の96.5%（245例）が５歳未満であり、特に０歳（93例）、１歳（75例）の症例が多かった。予後をみると、死亡又は後遺症を認めた症例は、肺炎球菌では40.7%、Ｂ群連鎖球菌は34.0%、インフルエンザ菌では16.6%であった。男女比は1.4：１であった。

［考察］全国から回収された調査表をまとめると、小児期の細菌性髄膜炎の４大起因菌はインフルエンザ菌、肺炎球菌、Ｂ群連鎖球菌、大腸菌であり、96.5%が５歳未満に発症した。最多起因菌であるインフルエンザ菌による髄膜炎の発症頻度は５歳未満人口10万人あたり4.0であり、調査表の回収率を基に算出した罹患率（回収率100%の場合の推測値）は全国平均9.8であった。地域別罹患率では、中部地方（8.7）、東北地方（9.0）でやや少なく、四国地方（18.8）で高い傾向が見られた。我が国でもHibワクチンを導入すべき時期が到来したものと考える。本調査の結果の一部は平成９年第71回日本感染症学会総会、第100回日本小児科学会学術集会、第29回日本小児感染症学会にて発表した。

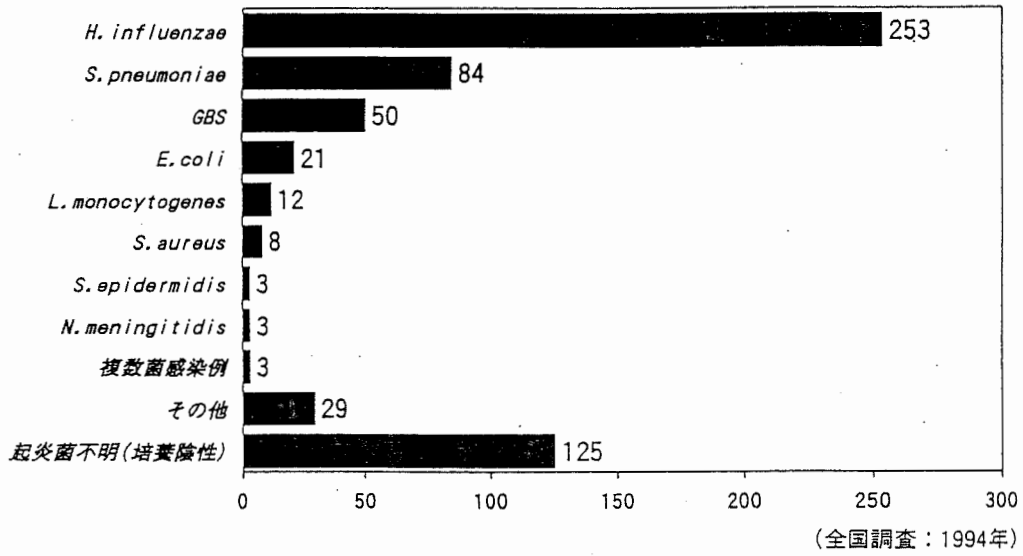


図１　細菌性髄膜炎の起因菌別症例数（合計５９１例）

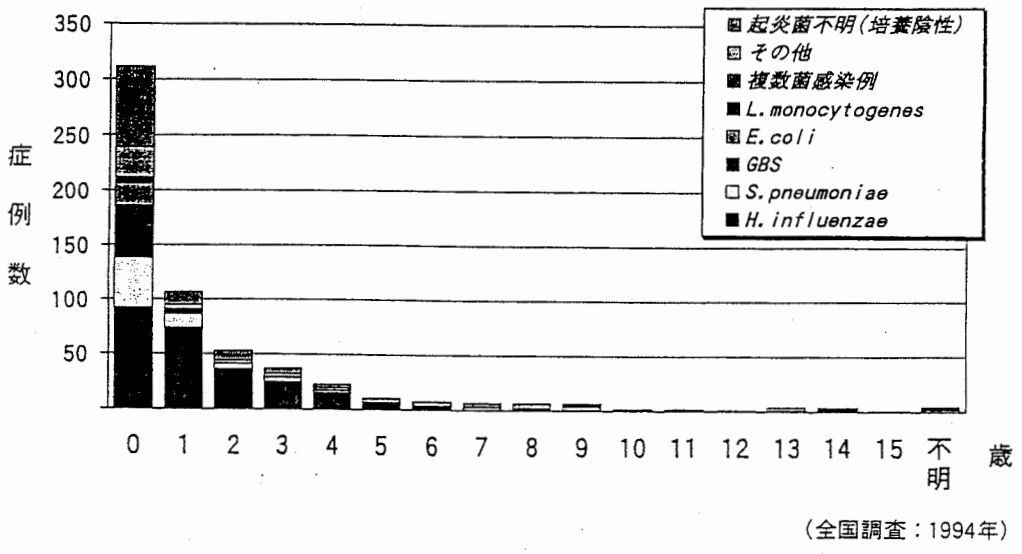


図２　細菌性髄膜炎の起因菌別年齢分布

［ 文献 ］

1) Schuchat A, Robinson K, Wenger J D, et al:Bacterial Meningitis in the United States in 1995, N. Engl. J. Med. 337:970-976, 1997

S－3

無菌性髄膜炎の病原診断

福島県立医科大学小児科　細矢 光亮

［目　的］無菌性髄膜炎の原因の多くは、ウイルス感染と考えられている。ウイルス病診断の基本はウイルス分離にあり、髄液から分離されればその因果関係は確定的なものになる。しかし、ウイルス分離法では病原ウイルスが判明しない場合が多い。そこで、中枢神経系のウイルス感染症の診断を目的として、中枢神経系に親和性のあるウイルスに対するPCR法を確立し、髄液におけるウイルス遺伝子の存在を検討することにより、無菌性髄膜炎の病原診断を試みた。

［方　法］発熱、頭痛、嘔吐、髄膜刺激徴候等より髄膜炎が疑われた1991年11月から1994年12月までの間の73例と1997年6月から8月までの間の120例を対象とした。髄液、咽頭ぬぐい液、肛門ぬぐい液を検体とし、Vero, RD-18S, Hep-2, HMV-ⅡおよびMDCK細胞を用いて、ウイルスを分離した。また、髄液を検体として、エンテロウイルス，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，サイトメガロウイルス，水痘・帯状疱疹ウイルス，ヒトヘルペスウイルス６型に対するnested-PCR法により、ウイルス遺伝子検出を試みた。

［結　果］髄液細胞数に増加があり、無菌性髄膜炎と診断した137例中、85例(62%)において、髄液、咽頭ぬぐい液、肛門ぬぐい液のいずれかよりエンテロウイルスが分離された。またPCR法により111例(81%)の髄液中にエンテロウイルス遺伝子が、17例(12%)にムンプスウイルス遺伝子が、またそれぞれ1例にサイトメガロウイルスと水痘・帯状疱疹ウイルスの遺伝子が検出された。すなわち、PCR法のみにより130例(95%)の病原診断が可能であった。髄液細胞数に増加がみられず、髄膜炎と診断されなかった56例中20例(36%)にエンテロウイルス遺伝子が検出され、うち12例では髄液よりエンテロウイルスが分離された。

［考　案］従来のウイルス診断法にPCR法を加えることにより、無菌性髄膜炎のほとんどで病原診断が可能になると考えられた。また、髄液中に細胞増加がなく、無菌性髄膜炎とは診断されない症例の中にもウイルス性髄膜炎が存在すると考えられた。

S－4

細菌性髄膜炎のデキサメサゾン療法とサイトカイン

九州小児化膿性髄膜炎治療研究会（九州大小児科*ほか）
大賀正一*，岡田賢司*，高田英俊*，原寿郎*，植田浩司*，
浜田恵亮，宮崎澄雄，太田光博，青木知信 ほか

［目的］細菌性髄膜炎に対するデキサメサゾン（Dex）療法は菌の破壊に伴うサイトカイン産生を抑制するとされるが、その適応と効果に関しては十分に明らかではない[1,2]。私たちは髄液の interleukin（IL）-1 βと腫瘍壊死因子（TNF）αを測定し、Dex 療法の適応と有用性について検討した。

［対象と方法］対象は 1988～96 年に九州大学小児科と本研究会参加施設に入院した 3 か月から 15 歳までの細菌性髄膜炎 39 例（男 27：女 12）。起炎菌は *H. influenzae* 26、*S. pneumoniae* 8、*N. meningitidis* 3、および不明 2 例。髄液の IL-1 β,TNF α濃度を RIA（検出感度 >5pg/ml）にて測定した[2]。Dex 療法は Odio らの方法[3]に従い、Dex 使用群と未使用群を比較検討した。Dex の使用については、両親の承諾を得たのち主治医が決定した。

［結果］初診時に意識障害を呈した患児は、呈さなかった児に比べ、TNF α（平均:3015pg/ml, p<0.05）と蛋白濃度（同:215mg/dl, <0.02）が高かった。蛋白濃度が 100 mg/dl をこえた児はそれ以下の児に比べ、高頻度に意識障害を呈し(<0.05)、IL-1 β(<0.005)と TNF α(<0.01)濃度が高かった。 TNF α濃度が 1000 pg/ml をこえた児はそれ以下の児に比べ、IL-1 β(<0.05)と蛋白濃度 (<0.0005)が高かった。この結果から、髄膜炎患児の意識障害に髄液蛋白と TNF αが関与することが示唆された。

次に、Dex 治療群（27 例）と未治療群（12 例）の予後を検討した。Dex 治療群は未治療群に比し、初診時に高体温で(<0.0001)、髄液蛋白 (<0.05)と TNF α(<0.02)濃度が高かった。診断までの有熱期間と抗生物質に差はなかった。このことは Dex 使用群のほうが未使用群に比べ重症であったことを示唆した。初診時に IL-1 β >100pg/ml かつ TNF α >1000pg/ml であった Dex 使用群 16 例のうち 1 例（*S. pneumoniae*）に難聴を、未使用群 2 例のうち 2 例（*H. influenzae* 1, *S. pneumoniae* 1）に精神運動発達遅滞と症候性てんかんを残した(<0.02, 表 1）。IL-1 βか蛋白が高値の児では、Dex 使用と未使用群間の後遺症の頻度に差はなかった。 多変量解析により、髄液蛋白の

高濃度（<0.0001）と、Dex の未使用（=0.0001）が後遺症を残す交互作用のない危険因子となることが示された（表 2）。

［考案と結論］髄液の蛋白と TNF α濃度が意識障害をよく反映すること、また TNF αが異常高値を示した Dex 治療群は、未治療群に比較して後遺症の少ないことが示された。多変量解析では、初診時の蛋白濃度が高いこと、Dex を使用しないことが後遺症を残す独立の予後因子として示唆されたが、TNF αはこの因子として示唆されなかった。以上の結果から、Dex 療法は TNF αがとくに異常高値を示す例に有用である可能性が示唆された。

Dex 療法は *H.influenzae* 髄膜炎の聴力障害を減少させる[4]。Dex 療法の有用性を示唆する報告[1,3,4]は多いが、適応を制限するもの[5,6]もある。近年、*H. influenzae* b 型（Hib)ワクチンを導入した国での Hib 髄膜炎は激減した。起炎菌や抗生物質などの状況から、本邦では Dex 療法は有用と考えられる。

表 1　初診時の髄液サイトカインが異常高値を呈した症例における後遺症の発現頻度

	DEX(-)	DEX(+)	p 値
TNF α>1000pg/ml かつ IL-1 β>100pg/ml	2/2(100％)	1/16(6％)	0.0196

表 2　後遺症の発現に関与する初診時の危険因子

変数	Coefficient	Coef./S.E.	Odds 比	p 値
蛋白	56.79	0.00	4.61E+24	0.0001
Dex	-49.37	-6.27	3.61E-22	0.0002

［文献］

1. Bonadio WA: Adjunctive dexamethasone therapy for pediatric bacterial meningitis. J Emergency Med 14:165-72,1996

2. Ohga S, Aoki T, Okada K, et al.: Cerebrospinal fluid concentrations of interleukin-1 β, tumour necrosis factor-α, and interferon gamma in bacterial meningitis. Arch Dis Childh 70:123-5,1994

3. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, et al.: The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis.N Engl J Med 324:1525-31,1991

4. Wald ER, Kaplan SL, Mason EO, et al.: Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. Pediatrics 95:21-8,1995

5. Prasad K, Haines T: Dexamethasone treatment for acute bacterial meningitis: how strong is the evidence for routine use? J Neurol Neurosurg Psychiatry 59:31-7,1995

6. Qazi S, Khan MA, Mughal N, et al.: Dexamethasone and bacterial meningitis in Pakistan. Arch Dis Childh 75:482-8,1996

S－5　市中病院における細菌性髄膜炎とその疑診例の検討

社会保険中京病院　神経内科
陸　重雄、中村友彦、徳永　進、藤城健一郎

［はじめに］細菌性髄膜炎は medical emergency であり、早期診断・治療が不可欠であるが、しばしば抗生剤の投与などの修飾を受け、対処に困難を来たすことがある。市中病院で経験する細菌性髄膜炎および疑診例について分析し、その特徴と問題点について報告する。［方法］1992年から1997年6月の間に当科で加療した髄膜炎・脳炎のうち、無菌性（ウイルス性）、結核性、真菌性以外の髄膜炎で、急性発症・CRP陽性・血沈の亢進など細菌感染の所見がみられる症例を対象とした。起炎菌の同定のために、全例で一般細菌、真菌、結核菌の培養を行い、症例によっては結核菌のPCR、真菌抗原の測定、ウイルスとマイコプラズマの抗体検査、細胞診を行った。［結果］髄膜炎・脳炎と診断された症例84例中15例が該当した。年齢は18～77歳で、30歳未満が5例、60歳以上が9例と2峰性を示し、男10例、女5例であった。当院の年間平均入院患者数で比較すると、細菌性髄膜炎は2.3人でありギラン・バレー症候群の3.3人、多発性硬化症の5.1人（再発例を除くと2.7人）より少なかった。ちなみに最も患者数の多い脳梗塞は153.7人であった。発症から当科受診までの期間は7例が3日以内、7例は7日以上経過しており、9例では当科受診までに抗生剤の静脈内投与を受けていた。入院時の意識状態は、清明7例、JCS I　5例、II　3例であり、痙攣は2例にみられた。髄液所見では、細胞数は48～2027/μlであり、1000～2000/μlが2例、1000/μl 以下が12例と比較的少なかった。細胞数中好中球の占める割合は1.3~81.2%で、50%以上を示したのは5例のみであった。蛋白は50～5200mg/dℓで、5200mgを示した例は第１腰椎の脊椎炎を伴っていたため、これを除くと最高値は860mg/dℓ、10例は200mg/dℓ以下であった。糖は測定不能～74mg/dℓであり（糖尿病の合併は2例）、50mg/dℓ以下の値を示したのは8例で、うち3例は20mg/dℓ未満であった。髄液の細菌検査で起炎菌が分離されたのは3例（肺炎球菌2例、大腸菌1例）のみであり、肺炎球菌の1例は軽度耐性菌であった。この3例は髄液検査をするまでに、抗生剤の投与を受けていなかった。15例中 Spanosらの診断基準を満たす例は8例あり、抗生剤未投与の6例中4例が該当し、すでに使用されていた例では9例中4例と少なかった。髄膜炎の治療に用いた抗生剤はPC系（PIPC, ABPC）と第3世代セフェム系（CTX, LMOXなど）の併用がほとんどで、その他 IPM/CS、CPRを用いた。投与期間は9日～155日で、最短の9日と最長の155日投与した例はいずれも死亡例であり、2週間以下が4例、4週間以下が4例、8週間以下が3例、それより長期におよんだものが4例で、そのうち3例は70歳以上の高齢者であった。1例では起炎菌不明のまま、130日間投与して回復が得られた。転帰は治癒・改善（社会復帰）11例、後遺障害1例、死亡3例。死亡3例中2例は合併症によるもので、髄膜炎による死亡は1例（74歳、担癌患者）のみであった。［考察］細菌性髄膜炎は、その名称の一般性に比し、成人では決して多い疾患ではない。本邦ではま

とまった報告がほとんどないが、米国における1995年の調査[1]では、起炎菌別人口10万あたりの年間発症率は、肺炎球菌1.1人、髄膜炎菌0.6人、B群連鎖球菌0.3人、インフルエンザ菌0.2人と低頻度であり、当科の年間平均患者数でみても、ギラン・バレー症候群や多発性硬化症より少ない結果であった。しかしながら、細菌性髄膜炎の死亡率が25%で、この27年間ほとんど変化していないとの報告があり[2]、現在においても臨床上重要な疾患と思われる。

今回の検討を通じてまず問題になるのは診断の困難性である。Spanosら[3]は、422例の急性髄膜炎を分析し、99%以上の確実性をもって細菌性と診断できる基準として、CSFの糖が34mg/dl以下、髄液と血液の糖比率が0.23以下、蛋白が220mg/dl以上、細胞数が2000/μl 以上、好中球が1180/μl 以上のいずれかひとつを満たす場合とした。自験例では8例が該当したが、他の症例も検査データーや抗生剤に対する反応などを総合すると細菌性と考えざるを得ない。当科受診前に抗生剤を投与されていた場合や高齢者で非定型的になりやすく、診断の際に注意を要する。

多くの例で起炎菌が同定されなかった。Tunkelら[4]のレビューによれば、髄液のGram染色で60~90%陽性を示し、抗生剤の投与でそれが40～60%に低下、培養も70～85%から50%以下に低下するとされている。細菌の同定は、抗生剤の種類や予後を決める重要な因子であり、安易な投与は極力さけなくてはならない。

細菌性髄膜炎の診断や治療については、最近すぐれた総説がでている[4) 5)]。これら欧米の報告と自験例を比較すると、第1選択となるcefotaxime(CTX)の単独投与、またはampicillin (ABCP)との併用を行なってもコントロールに難渋することが稀ではなく、抗生剤の投与期間もガイドラインに示されている7～21日より長期におよぶことが多かった。経験は少ないがvancomycin (VCM) やcefpirome(CPR)も有用性が高いと思われ、さらに検討が必要である。いずれにしても、本邦においても多数例を集積し、我が国における実態の分析と、それにあわせた治療方法の確立が早急に行われることを期待したい。

[文献]

1. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al : Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med, 337 : 970~976, 1997.
2. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al : Acute bacterial meningitis in adults. N Engl J Med, 328 : 21~28, 1993.
3. Spanos A, Harrell FE, Durack DT : Diffrential diagnosis of acute meningitis. JAMA, 262 : 2700~2707, 1989.
4. Tunkel AR, Scheld WM : Acute bacterial meningitis. Lancet, 346 : 1675~1680, 1995.
5. Quagliarello VJ, Scheld WM : Treatment of bacterial meningitis. N Engl J Med, 336 : 708~716, 1997.

S－6　細菌性及び無菌性髄膜炎における髄液中α-melanocyte-stimulating hormoneの検討

山口大学医学部小児科
市山高志、西河美希、林　隆、古川　漸

［目的］α-melanocyte-stimulating hormone（α-MSH）の抗炎症作用が見いだされ、α-MSHによる単球/マクロファージからのNO、Neopterin、IFN-γ及びTNFの産生抑制や好中球遊走抑制が実験的に明らかにされてきた[1)－4)]。そこで細菌性及び無菌性髄膜炎の髄液中α-MSHを測定し、ヒト髄膜炎におけるα-MSHの役割を検討した。

［方法］対象は1990年6月から1997年5月の7年間に当科に入院した細菌性髄膜炎13名（インフルエンザ菌9名、肺炎球菌2名、大腸菌1名、B群連鎖球菌1名）、無菌性髄膜炎16名。対照は髄液細胞数増多のない無熱の児11名である。細菌性髄膜炎群は神経学的後遺症の有無で予後良好群（8名）、予後不良群（5名）に分けて検討した。細菌性髄膜炎群は急性期と回復期にサンプリングした。測定にはRIA2抗体法を用いた。

［結果］対照群、無菌性髄膜炎群、細菌性髄膜炎予後良好群では全例髄液中α-MSHは検出感度以下（＜40 pg/ml）だった。細菌性髄膜炎予後不良群では急性期5例中4例でα-MSHの上昇がみられた（40-68 pg/ml）。回復期では全例検出感度以下だった。α-MSHの上昇がみられた予後不良群（難聴2名、重度脳性麻痺1名、軽度精神遅滞1名）の起因菌はいずれもインフルエンザ菌だった。

表１．髄液中α-MSH検出率

	髄液中α-MSH検出率
細菌性髄膜炎予後不良群	4／5＊（40-68pg/ml）
細菌性髄膜炎予後良好群	0／8＊
無菌性髄膜炎群	0／16
対照群	0／11

＊, p = 0.004

［考察］すでに私どもは細菌性髄膜炎の髄液中で炎症性サイトカインの抑制物質としてsoluble TNF receptor 1、TGF-β1の上昇について報告した[5) 6)]。そしてこれらは細菌性髄膜炎の予後と関連することを明らかにした。今回は各種サイトカインの調節に関与するα-MSHについて検討した。細菌性髄膜炎での髄液中α-MSHの上昇は予後不良群で明らかだった。この髄液中α-MSHの上昇の機序は十分には解明されていないが、炎症性サイトカイン産生に対するネガティブ・フィードバックと考えられる。

［文献］

1. Lipton JM, Catania A. Anti-inflammatory actions of the neuroimmunomodulator α-MSH. Immunol Today 18: 140-145, 1997

2. Rajora N, Boccoli G, Burns D, et al. α-MSH modulates local and circulating tumor necrosis factor-α in experimental brain inflammation. J Neurosci 17: 2181-2186, 1997

3. Catania A, Rajora N, Capsoni F, et al. The neuropeptide α-MSH has specific receptors on neutrophils and reduces chemotaxis in vitro. Peptides 17: 675-679, 1996

4. Star RA, Rajora N, Huang J, et al. Evidence of autocrine modulation of macrophage nitric oxide synthase by α-melanocyte-stimulating hormone. Proc Natl Acad Sci USA 92: 8016-8020, 1995

5. Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. Neurology 46: 837-838, 1996

6. Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, et al. Levels of transforming growth factor b1, tumor necrosis factor a, and interleukin 6 in cerebrospinal fluid: association with clinical outcome for children with bacterial meningitis. Clin Infect Dis 25: 328-329, 1997

S－7　　結核性髄膜炎

久留米大学第一内科
綾部　光芳、庄司　紘史

結核性髄膜炎は抗結核剤が普及した現在においても難治性疾患であり、早期診断・早期治療が予後を左右する。今回は、自験例の概要と画像所見を呈示し、さらに治療と予後に関する最近の文献を紹介した。

結核の新登録患者数は年間約4万人で、結核性髄膜炎はその0.3％前後と報告されている。臨床症状は亜急性に発症し、脳底髄膜炎症状が特徴で初発症状として小児ではけいれん、成人では精神症状で発症する場合の多いことが指摘されている。臨床検査では、髄液ADA高値、低ナトリウム血症が参考所見として重要で、髄液の塗抹および培養は陽性率は低いものの、薬剤感受性検査のためには不可欠な検査と考えられている。また、早期診断の期待から免疫学的検査（ELISA、核酸増幅法）が行われるが、現時点では特異性、感度とも培養と同程度と報告されている。今後はさらに感度をあげることが必要である。最近の髄液に関する報告ではサイトカインに関するものが散見され、TNFとその可溶性レセプターの比が細菌性髄膜炎と異なることから炎症の過程が全くことなることが示された。

当科で10年間に経験した11例を肺病変あり、なしの2群に分けて比べると、肺病変ありの方が高齢で、後遺症率が高いように思われた。髄液培養は3例でのみ陽性で、診断根拠としてはADA高値、画像所見および抗結核剤の有効性が挙げられた。また、症例8はPCR陽性のみが、症例10はautopsyが診断根拠となっていた。画像所見ではCT・MRIでみられた脳底および脳表髄膜の造影所見、脳室拡大、脳梗塞、頚髄くも膜炎、結核腫、粟粒結核腫およびparoxysmal enlargementを呈示した。

結核性髄膜炎の治療としては抗結核剤、ステロイド剤の投与および頭蓋内圧のコントロールが主体になる。抗結核剤の使用法に関しては小児科領域でINH, RFP, PZA, SMの4者を2ヶ月間投与した後に、INH, RFPを10ヶ月間併用する投与法が推賞されており、成人にも適応されるものと思われる。また、投与期間、投与量に言及した報告では肺結核と比べると投与量は多めで、投与期間は最低でも3ヶ月間長めにされている。ステロイドに関しては、有効性を指示する報告が多いが、頭蓋内圧を減少させたり脳梗塞の発生を抑制すること

は出来なかったことが報告され、ステロイドの投与量や投与期間については今後の検討課題と考えられた。最近、HIV 患者の結核が問題にされているが、HIV 陽性者の臨床所見、検査所見および治療に対する反応性はHIV 陰性者と有意な差異はなく、治療は同様でよいが長期に行うことも示された。

予後規定因子については多変量解析による報告があり、年令、重症度、脳神経障害、運動麻痺、水頭症が予後と関連していた。

まとめ：結核性髄膜炎の予後を改善するためには、早期診断に務め、疑診の段階でも病因の確定を待たずに治療を開始することが重要である。治療には抗結核剤使用下にステロイドを併用し、外科的治療を含めた頭蓋内圧のコントロールを積極的に行う必要がある。

文献

1. Rydberg J, Miorner H, Chandramuki A, et. al. Assesment of a Possible Imbalance between Tumor Necrosis Factor(TNF) and Solble TNF Receptor in Tuberculous Infection of the Central Nervous System. JID 1995;172:301-304

2. American Academy of Pediatrics. Chemotherapy for Tuberculosis in Infants and Children Pediatrics 1992;89:161-165

3.Ellard GA,Humphries MJ, and Allen BW. Cerebrospinal Fluid Drug Concentrations and the Treatment of Tuberculous Meningitis. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 650-655

4. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, et al., Effect of corticosteroids on Intracranial Pressure, Computed Tomographic Findings, and Clinical Outcome in Young Children With Tuberculous Meningitis. Pediatrics 1997;99:226-231

5. Misra UK, Kalita J, Srivastava M, Mandal SK. Prognosis of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. J Neuro Sci 1996;137:57-61

S－8　当科で経験した中枢神経系の *Cryptococcus* 感染症の臨床像と診断についての検討

日本大学医学部神経内科
小野真一、 塩田宏嗣、 河西竜太、 鈴木 裕、 亀井 聡、 高須俊明

【目的】当科で経験した中枢神経系の *Cryptococcus* 感染症の臨床像と診断について検討した。

【症例】我々が経験した中枢神経系の *Cryptococcus* 感染症は4例で、いづれも *Cryptococcus neoformans* であった。〔症例1と2〕43 歳と 33 歳女性。この2例はいずれも、慢性ないしは亜急性の頭痛と微熱に引き続き、意識障害、複視、眼振、視力や聴力の低下を来し、髄膜刺激徴候陽性、髄液の細胞と蛋白増加、糖低下を呈し、塗沫と培養で *Cryptococcus* 陽性により診断された。miconazole と flucytosine(5-FC)を併用するも臨床症状、髄液所見に改善なく死亡した。前者は剖検結果から細菌性髄膜炎（*Enterobacter cloacae*）併発が死因と考えられた。前者に基礎疾患はなかったが、後者は SLE でステロイド内服をしていた。〔症例3と4〕62 歳男性と 31 歳女性。これらはいずれも急性発症で、髄膜刺激徴候を欠くか[症例3]、軽微で[症例4]、塗沫と培養は陰性で、髄液 *Cryptococcus* 抗原陽性により診断された例である。前者は頭痛、発熱も欠き、脳血管障害を疑う急性発症のふらつきで発症した。Claude 症候群と診断、その精査の過程で細胞と蛋白増加、糖低下を認めた。脳血管造影で Claude 症候群を説明する右後大脳動脈起始部の限局性狭窄を認めた。後者も急性発症で、頭痛、発熱に続き、眼振、構音障害、四肢の失調、意識障害をきたした。髄液所見は全く正常で、当初は急性ウイルス性脳炎を疑った。前者は fluconazole(FLCZ)単剤が無効のため途中から 5-FC 単剤、後者は最初から FLCZ 単剤で治療。自他覚症状は改善し、両者共に独歩で退院した。前者は基礎疾患に塵肺症があり、投薬中止で髄液所見が再燃し amphotericin B と 5-FC の投与で再度改善した。後者に基礎疾患はなかった。

【考察】中枢神経系の *Cryptococcus* 感染症では、眼振などの眼球運動障害、構音障害、小脳症状などの脳幹徴候を伴う。その原因の１つとして *Cryptococcus* 感染に関連した血管炎を考慮する必要がある。予後不良を示唆する因子として、意識障害、けいれん、30 歳以上の例、髄液糖 36 mg/dl 以下の例などの指摘があるが、我々の症例には当てはまらなかった。治療効果を上げるためには、この点についての検討が重要である。

【結論】中枢神経系の *Cryptococcus* 感染症では、１）眼球運動障害を伴う例が多い[症例1，2，3，4]。２）頭痛/発熱、髄膜刺激徴候をを欠く例 [症例3]、髄液所見正常例 [症例4]、脳血管障害やウイルス性脳炎を疑う急性発症例 [症例3，4]もある。３）塗沫/培養が陰性でも、髄液 *Cryptococcus* 抗原の定性が診断に有用であるので、積極的に行うべきである。

【文献】

1) Jones GA and Nathwani D: Cryptococcal meningitis. Br J Hosp Med 54:439-445,1995
2) van der Horst CN, Saag MS, Cloud GA, et al.: Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 337:15-21,1997

S－9　　髄液所見：髄液細胞分類による疾患病態の検討

山形県立保健医療短期大学、東北大学医学部神経内科
○　中村正三、　永野　功、　糸山泰人

［目的］髄膜炎は種々の原因により惹起されるが、未治療髄膜炎患者での髄液は各髄膜炎に特異的な所見を呈すると考えられる。一方、髄液中単核球細胞は小リンパ球、活性化リンパ球、形質細胞、単球系細胞などから成り、これら細胞の詳細な分類は宿主免疫反応を反映し、疾病の病態把握に有用と考えられる。また、髄液中単球系細胞や好中球は貪食機能を有するので細胞質内物質の同定は診断の助けとなると考えられる。そこで、髄液一般検査のほかに、各種髄膜炎患者の髄液細胞塗抹標本を作成し、その細胞組成の検索と細胞診は各種髄膜炎の鑑別に有用であるかを検討する。

［対象と方法］非感染症疾患（パーキンソン病、ＡＬＳ，脊髄小脳変性症など：ＮＩ）21例、化膿性髄膜炎（ＰＭ）12例、ウイルス性髄膜炎（ＶＭ）15例、結核性髄膜炎（ＴＭ）10例、クリプトコッカス性髄膜炎　（ＣＭ）7例、Vogt-Koyanagi-Harada病（ＶＫＨ）14例、Behcet病　（ＢＤ）8例および髄膜癌腫症（ＭＣ）12例。腰椎穿刺により採取された髄液は一般検査のほかにTomy浮遊細胞収集器を用いて細胞塗抹標本を作成し、MGG染色 を施し、顕微鏡下に小リンパ球、活性化リンパ球、形質細胞、単球、マクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球、異型細胞を分類した。

［結果］ＮＩ群の細胞数は5/㎜3以下であり、小リンパ球71.2±8.5%,単球27.8±7.6%であった。ＰＭでは好中球87.3±8.9%,小リンパ球5.2±2.3%,単球3.8±2.2%,マクロ ファージ6.5±2.9%であった。ＴＭでは小リンパ球37.9±15.3%,活性化リンパ球6.6±5.5%、単球11.8±12.6% 、好中球39.1±24.4%。ＣＭでは小リンパ球36.2±26.5%,活 性化リン パ球8.2±5.3%、好中球42.5±20.3%、単球10.2±5.4%。VKHでは14例中12例にmelanophagesがＭＣでは全例で異型細胞が検出された。

［考察］中枢神経感染症患者髄液細胞組成の検討から好中球優位、リンパ球優位および混合型に大別出来ると考えられた。これらの細胞組成と髄液中の蛋白量、糖量などの所見を総合することにより診断は一層、確実になると考えられた。さらに種々の治療薬剤投与により細胞組成は特異的変化を呈するので髄液の経時的検索が重要と思われた。

シンポジウム関連演題

S－10　Bruton 型無ガンマグロブリン血症に合併した慢性エンテロウイルス髄膜炎と水頭症の１例
小澤鉄太郎　P．23

S－11　単純ヘルペスウイルスによると考えられる再発性無菌性髄膜炎の１例
松元　優子　P．24－25

S－12　小脳橋角部類上皮腫摘出術約７年後に下眼瞼向き眼振で発症したEBウイルスが原因と思われる慢性髄膜脳炎
山内　忠男　P．26－27

S－13　IgG 3サブクラスの低下を認めた慢性副鼻腔炎を有するインフルエンザ桿菌による化膿性髄膜炎の２小児例
山中　　岳　P．28－30

S－14　糖尿病と歯周炎を有する中年女性にみられたγ-連鎖球菌性髄膜-脳室炎
福武　敏夫　P．31－32

S－15　結核性が疑われる慢性髄膜炎に水頭症を合併し、V-Pシャント後に腹腔内嚢胞を形成した一例
小林　俊輔　P．33－34

S－16　クリプトコックス髄膜炎を合併したAIDSの１例
葛原　誠人　P．35－36

S－17　難聴、小脳失調で発症したクリプトコッカス髄膜炎の一例
丸山俊一郎　P．37－38

S－10

Bruton型無ガンマグロブリン血症に合併した慢性エンテロウイルス髄膜炎と水頭症の1例

新潟大学脳研究所神経内科，
小澤鉄太郎，小野寺理，飯塚統，丹野芳範，江口郁代，
相馬芳明，辻省次

［緒言］ Bruton型無ガンマグロブリン血症（以下，無γ-gl血症）における慢性エンテロウイルス髄膜炎は，chronic enteroviral meningitis associated with agammaglobulinemia (CEMA)とよばれ，治療が困難とされている。我々は，水頭症を合併したCEMAの1例に，γ-glの脳室内投与を試みた。

［症例］ 10歳の男児。1歳時に無γ-gl血症と診断され，以後100 mg/kgのガンマグロブリン（γ-gl）を月1回静注されていた。10歳時に水頭症を発症し某院脳外科で脳室腹腔シャントを施行された。同時期に髄膜細胞数と蛋白の増加に気付かれ、精査と治療を目的に当科に入院した。入院時は，髄膜刺激症状，尿失禁，歩行困難を認めた。また幼児期に精神発達遅滞が指摘されており，入院時の言語性IQは48であった。髄液検査では，細胞数2,900/mm^3（全て単核細胞），総蛋白1,290 mg/dl，IgG 30.8 mg/dl，糖106 mg/dl（血糖190 mg/dl）であった。髄液からのウイルス分離検査（SRLに依頼）では，ヒト胎児肺細胞とアカゲザル腎細胞を用いた組織培養法により，エンテロウイルスが分離された。頭部MRIでは側脳室の拡大，髄膜の肥厚とびまん性の造影効果を認め，髄膜生検で採取されたくも膜には肥厚と慢性炎症像を認めた。

［治療経過］ 入院後は脳室ドレナージを行い，400 mg/kgのγ-glを月1回静注しながら，125～250 mgのγ-glを週1回（8週間で総投与量1.5 g）脳室内に投与した。髄液所見の正常化は困難であったものの，髄膜炎症状は改善し退院した。

［考察］ CEMAは水頭症を合併し，無γ-gl血症患者の予後を悪くするので，γ-glの補充療法にあたってはエンテロウイルス髄膜炎の発症およびその遷延化を防ぐことを念頭に置くべきである。CEMAにおけるγ-glの脳室内投与の報告をまとめると，エンテロウイルス髄膜炎の発症から治療開始までの期間が短い例では，髄液所見は正常化し良好な成績が得られている。無γ-gl血症患者のエンテロウイルス髄膜炎には，γ-glの脳室内投与を積極的に早期から行うべきと考えられた。

（この内容は，小澤ら: 脳神経 50: 191-196, 1998の一部である．）

S－11　単純ヘルペスウイルスによると考えられる再発性無菌性髄膜炎の１例

産業医科大学神経内科　　久留米大学医学部第１内科*
松元優子、橋口英志、橋本朋子、辻　貞俊、庄司紘史*

【緒言】Mollaret の報告以来、再発性無菌性髄膜炎の報告が多くなされているが、epidermoid や dermoid などによる chemical meningitis、SLE などの膠原病、Behçet 病、Vogt-Koyanagi-Harada 病、薬剤など原因が明らかになった症例を除くと、単純ヘルペスウイルス２型を検出したという報告が多い。今回、acyclovir が有効であった良性再発性髄膜炎の１例について検討した。

【症例】37 歳、男。[redacted]年８月、陰部潰瘍と両鼠径部の疼痛が出現し、単純ヘルペスと診断された。約１週間後、頭痛、発熱、悪心、嘔吐、項部硬直が出現した。脳脊髄液所見は、細胞数 1147/ mm³（単核球 87 %）と蛋白 232 mg/ dl、糖 53 mg/ dl であり、acyclovir 投与により症状は軽快した。細胞診も明かな異型性を認めなかった。血清抗体価 HSV-1 (NT)の上昇を認めた。第２回目のエピソードの際、髄液中 HSV IgM (EIA)抗体が陽性で、PCR 法で HSV-DNA が証明された。[redacted]年８月、第６回目の上記症状を再発したが、血液検査で炎症所見はなく、補体、免疫グロブリンは正常で、悪性腫瘍、膠原病も否定された。 脳脊髄液所見は細胞数 125/mm³ (単核球 100 %)、蛋白 55 mg/dl、糖 57 mg/dl であったが、ウイルス抗体価の有意な変動はなかった。髄液の PCR では HSV-DNA は検出されなかった（経過は表１参照）。

【考察】再発性無菌性髄膜炎の起炎ウイルスとして、単純ヘルペスウイルスが注目されている。当初は、随伴症状、髄液あるいは末梢病変からのウイルスの検出、血清あるいは髄液抗体価の変動で判断していたが、最近は PCR 法による髄液からのウイルス DNA の検出の報告が多い（表２）。HSV-1 型による再発性髄膜炎の報告は３例と少なく、PCR 法で２例証明されている。HSV-2 型による再発性髄膜炎と比較すると、髄液所見の差異は明らかでないが、１型は２型に比して各エピソードの寛解に至る期間が短い傾向が認められる。１型、２型ともに女性に多く、性器ヘルペスを伴うことが稀でない。

本症例は４年間に６回の発症を認めた無菌性髄膜炎の１例で、発症前に陰部ヘルペスに罹患したこと、血清および髄液単純ヘルペス抗体価が当初上昇していたこと、PCR 法により単純ヘルペスウイルス DNA が一時的に検出されたこと、acyclovir 投与が症状改善に有効であったことなどから、単純ヘルペスウイルス１型が原因として考えられた。今回、髄液の PCR で単純ヘルペスウイルスが検出されなかったが、髄膜炎のエピソードを繰り返すうちに PCR 法でも検出できなくなることが報告されている。また単純ヘルペス１型による口腔粘膜再発病変と HSV-1 抗体価との関係を検討した研究では、再発時にも血清抗体価はほとんど変動しないと言われている。本症例も、陰部ヘルペス罹患から４年が経過していることや、再発時の acyclovir 早期投与が影響していると考えられる。今後、再発時の acyclovir 経口投与を検討したいと考えている。

【文献】

1) Steel JG, Dix RD, Baringer JR, et al. : Isolation of herpes simplex virus type 1 in recurrent (Mollaret) meningitis. Ann Neurol 11: 17-21, 1982.

2) Yamamoto LJ, Tedder DG, Ashley R, et al. : Herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid of a patient with Mollaret's meningitis. N Engl J Med 325 : 1082-1085, 1991.

3）Picard FJ, Dekaban GA, Silva J, et al. : Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2 infection. Neurology 43 : 1722-1727, 1993.
4）Cohen BA, Rowley AH, Long CM. : Herpes simplex type 2 in a patient with Mollaret's meningitis: Demonstration by polymerase chain reaction. Ann Neurol 35: 112-116, 1994.
5）Tedder DG, Ashley R, Tyler KL, et al. : Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. Ann Intern Med 121: 334-338, 1994.
6）藤政孝志：単純ヘルペスウイルス 1 型に起因する口腔粘膜再発病変の臨床的ウイルス学的検討　臨床とウイルス　24 : 69-77, 1996.

【表 1】　臨床経過

episode	cell (/mm3)	protein (mg/dl)	serum titer	CSF titer	PCR	therapy (acyclovir)
1	1147	232	HSV-1 (NT) <4→4 HSV-2 (NT) <4→<4	HSV (CF) (-)		1500mg ×7d
2	84	37	HSV-1 (NT) (-) HSV-2 (NT) (-)	HSV IgG (EIA) (-)→2.2 HSV IgM (EIA) 1.30→1.60	HSV (+)	1500mg ×14d
3	49	55	HSV-1 (NT) (-) HSV-2 (NT) (-)	HSV (CF) (-) HSV (NT) (-)		1000mg ×7d
4	229	48	HSV (CF) (-)	HSV (NT) (-)		1000mg ×10d
5	457	118	HSV (CF) (-)	HSV (NT) (-)	HSV (-)	750mg ×7d
6	125	55	HSV (CF) <8	HSV (CF) <1	HSV (-)	750mg ×5d

【表 2】　Herpes simplex virus recurrent meningitis

	HSV type 1 3cases	HSV type 2 33cases
Male : Female	1 : 2	10 : 21*
Genital herpes	1	21
Oral herpes	1	1
No. of attacks	4 to 9	2 to 25
Course (years)	8	0.1 to 18
Average duration (day)	1 to 5	3 to 14
PCR positive	2 / 2	16 / 18

* 2 cases are unknown

S－12

小脳橋角部類上皮腫摘出術約7年後に下眼瞼向き眼振で発症したEBウイルスが原因と思われる慢性髄膜脳炎

東京女子医大脳神経センター神経内科
山内忠男、臼井　徹、太田宏平、岩田　誠

〔目的〕EBウイルス（以下EBV）は、急性初感染症である伝染性単核症（以下IM）の原因ウイルスであるが、EBV抗体価の異常を呈し、感染症状が遷延する報告例もある。われわれは、脳腫瘍摘出術施行後、約7年という長い経過ののち、下眼瞼向き眼振（以下DBN）で発症した、慢性または再燃性のEBウイルス感染が原因と思われる髄膜脳炎の症例を経験したので報告する。

〔症例〕54歳女性。44歳時、左小脳橋角部類上皮腫を指摘され、同年、腫瘍摘出術施行。51歳時、突然、動揺視が出現。他院にて、DBN及び髄液IgGの異常高値（蛋白、細胞の増加は軽度）を指摘され、ステロイド等の治療を行ったが、効果はなかった。このため[redacted]年（54歳）、精査加療目的で、当科入院となる。

入院時、神経学的にはDBN、体幹失調及び術後後遺症としての、左半側顔面スパスムを伴う左末梢性顔面神経麻痺が主な所見であった。髄液検査では、細胞数14/mm^3（L:N=13:1）、蛋白64 mg/dlと、蛋白、細胞増加は軽度にも関わらず、IgG 21.8 mg/dl（IgG index 2.91）と、髄腔内IgG産生は異常高値を示した。一方、血清EBV抗体価では、VCA-IgG 640倍/IgM 10倍以下、EA-DR IgG 40倍/IgM 10倍、EBNA 10倍以下で、更に、PCR法にて髄液中にEBVのDNAを認めた。その他の血液・尿・髄液検査では、症状を説明しうる異常所見は認めなかったこと、頭部MRI等の検査にて類上皮腫の再発が明らかでないこと、及び、小脳半球でT2WI上異常高信号域が、術後数年の間に広がっていることなどから、慢性または再燃性のEBV感染による髄膜脳炎と診断した。このため、vidarabine、aciclovir、ganciclovir、グロブリン製剤及びprednisoloneを随時組み合わせて投与したところ、臨床症状に明らかな改善は認めなかったものの、IgG indexの低下など、髄液所見の改善が認められており、現在経過観察中である。

〔考察〕いわゆる慢性活動性EBV感染症は、EBVの持続感染によるものだが、その原因については、各種キラー細胞活性の障害、および、これらを誘導・増幅する、サイトカインの産生能・反応性の低下が可能性として挙げられている。本症例でも、EBVの持続感染が中枢神経系内で生じたものと考えられるが、EBNA抗体が産生されておらず、EBV抗原認識、抗体産生機構の何らかの異常が示唆された。また、類上皮腫との関連も考えられるが、因果関係を示唆した報告は現在までのところない。

〔結論〕EBVの持続感染によると思われる、髄膜脳炎の1例を報告した。EBVは慢性髄膜脳炎の一因として考慮すべきであると考えられた。

〔文献〕

1) Rickinson AB : Chronic, symptomatic Ebstein - Barr virus infections. Immunol Today 7 : 12 - 14, 1986.
2) Straus ES : The chronic mononucleosis syndrome. J Infect Dis 157 : 405 - 412, 1988.
3) 倉重隆信、脇口　宏：慢性活動性 EB ウイルス感染症．小児科 33 : 117 - 124, 1992.
4) 大賀正一、宮崎澄雄：慢性活動性 EB ウイスル感染症における最近の知見．Annual Review 血液　1996 : 175 - 181.
5) 堤　裕幸、今井章介：綜説　慢性活動性 EB ウイルス感染床．小児科診療 58 (7) : 1171 - 1175.

S－13　IgG3サブクラスの低下を認めた慢性副鼻腔炎を有するインフルエンザ桿菌による化膿性髄膜炎の２小児例

東京医科大学小児科
山中岳、河島尚志、柏木保代、篠本雅人、
高見剛、武隈孝治、星加明徳

［緒言］我々は化膿性髄膜炎小児例のIgGサブクラスを測定し、IgG3サブクラスの低下を認めたインフルエンザ桿菌による化膿性髄膜炎の２症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

［症例１］　７カ月　男児

主訴　：発熱、左肘関節腫脹

家族歴：特記事項無し　　既往歴：副鼻腔炎

現病歴：[redacted]年10月2日より咳嗽、膿性鼻汁を認め、近医にて加療を受　けるも諸症状は継続。10月11日より発熱を伴い、10.14 這い這いをしな　くなり、左肘関節の発赤腫脹を認め、関節炎疑いにて本院入院となった。

入院後経過：　入院時、髄膜刺激症状には乏しかったが、顔色不良、CRP強陽性のため、髄液検査を施行し、髄液所見から化膿性髄膜炎と診断した。血液、髄液、鼻腔よりインフルエンザ桿菌が検出され、抗生剤、ステロイド、γ-グロブリン等の治療を行った。副鼻腔炎、中耳炎、肺炎を　合併したが、特に後遺症を認めず、3週間後退院となった。その後外来加療中、中耳炎、副鼻腔炎は抗生剤にて経過観察したが、　改善傾向は乏しく、常に膿性鼻汁を認めていた。

［症例 2］　2歳5カ月　男児

主訴　：意識障害、発熱

家族歴：特記事項無し　　既往歴：副鼻腔炎

現病歴：[redacted]年11月25日より発熱、膿性鼻汁にて近医受診。活気やや　不良も内服薬にて一時解熱し，活気も良好となる。翌26日嘔吐を繰り返し、顔色不良となり、意識レベルの低下を認め本院　紹介入院となる。

入院後経過：入院時、呼名反応なく、項部硬直陽性のため髄液検査施　行し，化膿性髄膜炎と診断した。血液、髄液、鼻腔よりインフルエンザ　桿菌が検出された．抗生剤、ステロイド、γ-グロブリン、マンニトール　等の治療により意識レベルは改善したが、副鼻腔炎、肺炎を合併、後遺　症として軽度の歩行障害を残し３週間後退院した。外来加療中，膿性鼻汁の継続を認め抗生剤にて改善は乏しかった。

［IgGサブクラス値］

IgGサブクラス値はサンドイッチELISA法にて行い、Hayashibaraの報告　による各年齢毎の標準値（平均値-1.96SD）以下を低値とした[1]。IgG値は免疫比濁法により測定した。肺炎球菌特異的IgG2は多価肺炎球菌ワクチンによるELIZA法により行い、抗原には肺炎球菌多価ワクチンを用い2mg/ml以上を正常と判断した。[2]

１）２症例のIgGサブクラス値（表１）：症例１は生後７ヶ月時IgG1、IgG3の低下、IgG2の軽度低下を認めた。13 カ月時にはIgG1は正常化していたが，IgG3の軽度低下は持続していた。症例２はIgG 3の軽度低下を認めた。　２）化膿性髄膜炎入院患者６例のIgGサブクラス値：症例１、２に加え、本院におけるIgGサブクラスを測定した化膿性髄膜炎、計6例の臨床症状とIgGサブクラスを比較検討した（表２参照）。

年齢は生後24日から２才５カ月、男児４例、女児２例。起炎菌はインフルエンザ桿菌５例、エンテロバクター１例であった。

症例１から３は基礎疾患に副鼻腔炎を有し、症例５は硬膜下水腫を合併、症例６は脳膿瘍を合併し、症候性てんかんを来たしていた。それぞれのIgGサブクラスは2例でIgG3、1例でIgG1が年齢別標準値と比べ低値を認めた。IgG2では、全例標準値以内であった。インフルエンザ桿菌同様に夾膜を有する肺炎球菌の特異抗体IgG2は、測定した３例全例が正常範囲であり、IgG2レベルの抗体産生能を有していた。

［結果と考察］

IgG2が低下することにより莢膜を有する肺炎球菌、インフルエンザ桿菌による気道感染、慢性副鼻腔炎、中耳炎等を繰り返すことが知られている[3]。今回の調査前はIgGサブクラスの内、IgG2低値あるいは欠損が、インフルエンザ桿菌を代表とする化膿性髄膜炎の危険因子と推察していた。今回検索したのは６例だけであるが、内２例と高率にIgG3の低値を認め、IgG２の低値を認めていたものはいなかった。さらに３例において肺炎球菌特異的IgG2を測定し、IgG２レベルの免疫応答は正常であることを確認した。IgG３も化膿性髄膜炎小児例に合併しやすいことが知れた。　IgG3はウイルス感染の防御に働き、欠乏例では上気道感染の反復、喘息発作時の気道感染の反復が知られている[4]。更に成人の慢性副鼻腔炎患者では、有意にIgG3が低いことが知られている[5]。

今回のIgG３低値を認めた２小児例は、どちらも副鼻腔（固有鼻腔）の炎症を認め、鼻腔より同様のインフルエンザ桿菌が分離されていた。本来インフルエンザ桿菌はIgG1,2が主な抗体だと考えられている。しかし、インフルエンザ桿菌のワクチンを投与すると、IgG1,2だけでなく、IgG3も軽度増加するとの報告もある。[6]

小児例ではIgG3の低下は副鼻腔炎の悪化をもたらし、化膿性髄膜炎の危険因子の一つと考えられる。本症例２例のように副鼻腔炎を有し治療に抵抗性のある患児には，髄膜炎等の重症な合併症を回避するためIgGサブクラスの測定が積極的に行う必要があると考える。

［参考文献］

1）Hayasibara,H.et al;Normal levels of IgG subclass in childhood determined by a sensitive ELIZA.Acta Pediatr Jap 35,113-117,1993.

2）石坂明人ら;乳児反復性細菌性中耳炎に対する静注用免疫グロブリン製剤による治療の試み，日本小児科学会雑誌;96,7,1696-1701,1992

3）Beck,O.E.et al;Distribution of virus antibody activity among human IgG subclasses.Clin Exp Immunol,43,626-632,1981

4）Oxeius,V.A.et al;Immunoglobulin G subclasses and human disease.Am J Med;7-18,1984

5）Armenaka,M.et al;Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in adults with chronic sinusitis.Annals of Allergy.72,504-14,1994、jun

6）Claesson,B.A.et al;Clinical and immunologic responses to the capsular polysaccharide of H.inf b or conjugated to tetanus toxoid in 18-to-23month-old children.J.Pediatr.112;695-702,1988

表１：IgG3低値を認めた２小児例のIgGサブクラス値

case	case 1		case 2
age	7 M	13 M	2 Y 5 M
IgG	208	547	765
IgG1 (mg/dl)	178.7 ↓	481.5	315
(%)	76.7	75.9	58.76
IgG2 (mg/dl)	48.0	138.9	186
(%)	20.6	21.9	34.75
IgG3 (mg/dl)	6.4 ↓	12.6↓	14.0 ↓
(%)	2.7 ↓	2.0 ↓	2.55 ↓
IgG4 (mg/dl)	＜0.45	1.0	21
(%)	0.0	0.2	3.94

表２：当科でIgGサブクラス値を測定した化膿性髄膜炎小児６例の値を臨床症状

case	1	2	3	4	5	6
sex	m	m	m	f	m	f
age	7 m	2 y 5 m	2 y	6 m	4 m	24 d
bacterial base	H.inf sinusitis arthritis AR	H.inf sinusitis	H.inf sinusitis	H.inf	H.inf	E.cloae asphyxia
complication	pneumonia sinusitis OMA	pneumonia sinusitis OMA	sinusitis	subdural effusion	brain	abscess
sequelae	disturbance of gait					epilepsy
IgG (mg/dl)	208	765	59	794	630	601
IgG1 (mg/dl)	178.7↓	315	378.1	522	464	932
IgG2 (mg/dl)	48	186	176.8	98	327	183
pneumo.IgG2 (mg/ml)	2.0		4.2	1.2		
IgG3 (mg/dl)	6.4 ↓	14 ↓	37.7	41	115	13

S－14　糖尿病と歯周炎を有する中年女性にみられたγ-連鎖球菌性髄膜-脳室炎

1) 千葉大学神経内科，2) 千葉県救急医療センター
福武敏夫1)2)、八木下敏志行2)、渡辺義郎2)、服部孝道1)

［緒言］γ-連鎖球菌は超弱毒菌に分類され，その髄膜炎は極めて稀である[1-2]．我々は糖尿病を危険因子とする中年女性例を経験したので報告する．

［症例］患者は52才女性で，主訴は頭痛，嘔気，胸部痛と意識低下である．既往歴として32歳時に妊娠中毒症，50歳時から高血圧症にて漢方薬を服用していた．51歳時から歯周炎が持続していた．糖尿病，陳旧性心筋梗塞もあるが，独り暮らしのため詳細は不明である．7日前から頭痛，嘔気が出現し増強した．3日前には胸部痛も出現し，近医に入院した．次第に意識が低下してきたため，千葉県救急医療センターに緊急転院した．転院時身体所見として体温は38° C，血圧は170/102 mmHgで，心雑音はなかったが，著明な歯周炎が認められた．神経学的には意識は混濁し（GCS: E4V4M6），項部硬直，右滑車神経麻痺，軽度の左下肢麻痺が認められた．血液検査で血沈 93 mm/hr，白血球数9, 900 /mm3（左方移動），CRP 6+と炎症所見が認められた．脳脊髄液検査は細胞数が35, 300/3 mm3(多核球：リンパ球：単球=94：3：3)と著増を示し，蛋白 326 mg/dL，糖 7 mg/dL であった．CTスキャンでは両側脳室の拡大，右側脳室内の二ボー形成（等吸収），右後頭葉の不規則な低吸収域が認められ，両側側脳室壁が左後方優位に造影された（**図**）．右後頭葉の病変は造影されず，血管炎による比較的早期の脳梗塞と考えられた．

細菌性髄膜-脳室炎と診断し，呼吸管理下に全身的に抗生剤（広範囲セフェム系とアミノグリコシド）とγグロブリンを投与するとともに，両側脳室ドレナージを置き，抗生剤にて灌流洗浄した．後になって当初の髄液および脳室穿刺液からγ-連鎖球菌が検出された．一時神経症状は悪化し，昏睡，左片麻痺に進行したが，入院1.5カ月後から徐々に改善した．3カ月後の退院時には運動麻痺はなく，日常生活動作が可能になったが，知的レベルの高度の低下が残った．同時点のCTでは水頭症と側脳室周囲の低吸収域および右後頭葉のring状に造影される膿瘍像が認められた．膿瘍像は縮小傾向で，全身的に炎症所見もみられず，内科的に治癒したと考えられた．

［考察］非溶血性のγ-連鎖球菌群は口内や腸内の常在菌の一つで，β-ないしα-溶血性を示す他の連鎖球菌に比較して極めて弱毒であるが，尿路感染，歯周炎，中耳炎，ときに心内膜炎を起こしうる[2]．血清型ではD群（腸球菌）に属するものが多いが，B群やN群などに属するものもある．今回は血清学的検討はなされていない．γ-連鎖球菌による髄膜炎は稀であり，成人の細菌性髄膜炎の1%以下であるといわれる[1-3]．心内膜炎に続発するものが多いが，本例と同様そうでない例もある[1]．脳膿瘍の起因菌としては0~5%を占め，その感染源は中耳由来が多く，歯由来は稀であるとされる[4]．

弱毒ゆえに潜在性に進行し，脳室炎を起こすに至ったと考えられる．このような弱毒菌が発症するのは患者が何らかの免疫低下状態にあるときと考えられ，本例ではコントロール不良の糖尿病が背景をなしたといえる．また近縁の連鎖球菌による歯周炎は心筋梗塞の

危険因子に挙げられており5，本例でもその原因になった可能性がある．

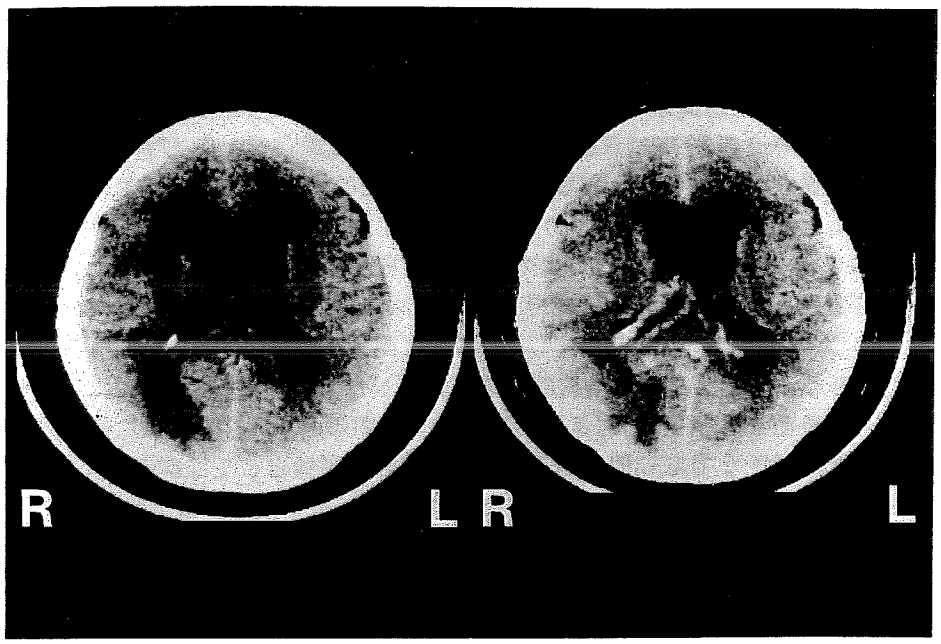
本例は集学的治療により一命をとりとめたばかりか運動能力に後遺症を残さなかったが，知的レベルの低下が後遺した．発病後の治療に特に改良の余地はなく，本例のようなcompromised hostではむしろ歯周炎のような局所感染の日常的管理による予防が重要であると考えられる．

［結論］γ-連鎖球菌による髄膜炎は殊に成人においては極めて稀であるが，コントロール不良の糖尿病患者などのcompromised hostに発症することがある．救命には集学的治療が必要だが，効果には限界があり，むしろ局所感染の日常的管理による予防が重要である．

文献

1. Shin D, Gross PA: Acutebacterial meningitis secondary to gamma hemolytic streptococcus: case report and review of the literature. Neurology26: 1180-1181, 1976
2. Bleck TP: Streptococcal meningitis. In: Handbook of Clinical Neurology, vol. 52, ed by Harris AA, Elsvier Sci Pub, pp. 77-88, 1988
3. Gentile JH, Sparo MD, Pipo VB et al: Meningitis due to Enterococcus faecalis. Medicina 55 (5 Pt 1): 435-437, 1995
4. Ingham HR et al: Pyogenic neurosurgical infection. Edward Arnold, London, pp.9-24, 1991
5. Mattila KJ: Dental infections as a risk factor for acute myocardial infection. Eur Heart J 14 (Suppl K): 51-53, 1993

図　症例の単純および造影CT



S－15　結核性が疑われる慢性髄膜炎に水頭症を合併し、V-P シャント後に腹腔内嚢胞を形成した一例

東京大学医学部　神経内科
小林俊輔、中村文彦、村田美穂、村山繁雄、桜井正樹、金澤一郎

【緒言】慢性結核性髄膜炎はしばしば水頭症を合併することが知られるが、水頭症に対しては一般にシャント術が行われている。シャントチューブを介した中枢神経系から腹腔内への感染の波及は理論的にはありえるが報告は稀である。今回我々は慢性髄膜炎の V-P シャント後に腹腔内巨大嚢胞を生じた症例を経験したので報告する。

【症例】反復する頭痛、嘔吐を主訴とする３６歳女性。中南米での滞在歴を有する。[redacted]年より頭痛、幻覚、意識障害が出現し入院、髄液細胞上昇（リンパ球優位）・蛋白上昇、糖低下と MRI 上脳底髄膜炎の所見を認め、髄液培養・PCR は陰性であったが結核性髄膜炎を疑い抗結核剤４剤(INH, RFP, EB, PZA)投与開始した。以後症状は軽快した。２年後に抗結核剤を中止したところ髄膜炎は再燃したが、抗結核剤の投与を再開したところ軽快した。その半年後 PZA のみ中止としたところ髄膜炎が再発し、PZA 再開にて軽快した。更にその 1.5 年後、PZA と EB を中止したところ頭痛、嘔吐、歩行障害が出現し当科入院となった。入院時所見として体温は夜間に 38-39℃の発熱があり、神経学的には意識清明、軽度の記銘力障害術、軽度左外転神経麻痺を認め、うっ血乳頭は認めなかった。後頚部の痛みを訴えた。感覚、協調運動系、自律神経系、深部腱反射に異常なく、項部硬直を認めず、四肢の筋力は正常であったが、歩行のバランスが悪かった。検査所見は、血算、一般生化学正常、CRP 陰性、ESR 2.5mm/hr、ADA16.1U/l、髄液初圧 190mmH_2O, 細胞 118/mm3 (単核球 76%, 多核球 24%)、蛋白 108mg/dl, Cl 118mEq/l, 糖 11mg/dl。髄液培養は一般細菌、真菌、抗酸菌とも陰性。各種ウィルス、真菌、寄生虫、原虫の血清抗体価の上昇を認めなかった。ツ反は擬陽性で経過中変化がない。MRI にて脳底髄膜の肥厚と造影を認め、脳室は一年前の画像と比較して有意に拡大傾向がみられた。胸部単純写真、胸部 CT は正常であった。画像的に水頭症の進行が確認され、臨床的に記銘力障害、歩行障害の進行を認めたため、髄膜炎に伴う二次性の交通性水頭症と診断、V-P シャント術を施行した。術後、記銘力障害と歩行障害は著明に改善したが、術後約２ヶ月より腹部の違和感、腹痛を訴えた。CT にて腹腔内にシャントチューブを内包する巨大嚢胞を認めた。このためシャントチューブを抜去し、嚢胞壁の生検を施行した。嚢胞内の貯留液は漿液性で培養陰性、結核菌の PCR も陰性であった。嚢胞壁は線維性組織からなり組織球が集ぞくし一部肉芽腫様変化を認めたが、結核菌は認めなかった。

【考察】結核性髄膜炎に対する化学療法は INH, RFP を中心とした３剤併用療法が従来行

われている。本例は画像所見、治療薬に対する反応等から PZA に対する感受性を有するが他剤に対しては耐性をもつ結核菌による慢性髄膜炎が疑われる。本例では頻回に髄液・胃液・喀痰培養・PCR を行ったがいずれも陰性であった。結核菌の髄液培養・PCR 陽性率はそれぞれ 18%[1]、2-90%[2]といわれ、本例のように培養で陽性とならない症例も少なくないと思われる。PCR 法は髄液中の菌体の量により陽性率が左右され、検体の蛋白濃度が高い場合フィブリン等による coating 作用により DNA の析出が困難になるといわる[3]。

結核性髄膜炎に水頭症を合併する頻度は高く 52-84%である[4]。水頭症の合併は予後不良因子とされるが[5]、シャント術が有効とされる。髄液中の蛋白濃度が高いためにバルブの故障、シャントの閉塞をきたすことは多く、シャントチューブが二次感染巣となることもあるが、結核菌が腹腔内(V-P シャント)や血液(V-A シャント)へ流出することは稀である。これらの合併症を考慮しても、非交通性水頭症の場合、シャント術は絶対適応、交通性水頭症の場合は脳圧亢進がある場合、髄液の脳室への reflux を認めた場合は手術適応とされている。本例では、腹腔内に巨大嚢胞を形成し、嚢胞壁に肉芽腫性変化を認めたことから結核菌の腹腔内への流出を疑う。同様の報告としてはクリプトコッカス髄膜炎による水頭症に対して V-P シャントを行ったところ腹腔内に巨大嚢胞を形成して嚢胞内からクリプトコッカスが検出されたという報告がある[6]。また活動性の結核性髄膜炎に対して V-P シャントを施行しても問題なかったという報告もある[7]。

【結論】本例は培養検査で診断がつかないが慢性結核性髄膜炎が疑われる。しかし、他の感染症の可能性も否定できない。水頭症は慢性結核性髄膜炎に比較的多い合併症であるが、V-P シャント術は稀ながら結核菌感染の腹腔内への波及をきたす可能性もあり、その適応には十分な配慮が必要である。

---

[1] 森　亨　神経感染症—結核性髄膜炎—. 臨床微生物学 16:639-642, 1989

[2] Noordnoek GT, van Embedden JDR, et al. Questionable reliability of the polymerase chain reaction in the detection of Mycobacterium Tuberculosis. N Eng J Med 329:2036, 1993

[3] 山本真理子、山本　徹ら　通常の polymerase chain reaction 法で髄液結核菌検出が困難であった結核性髄膜炎の剖検例. 済生会中津年報 4:57-62, 1993

[4] Misra UK, Kalita J et al. Prognosis of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. JNS 137:57-61, 1996

[5] Kingsley DPE, Hendrickse WA et al. Tuberculous meningitis: role of CT in management and prognosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 50:30-36, 1987

[6] Izumoto S, Nakagawa H, et al. Abdominal cyst formation following ventriculoperitoneal shunt in a case of hydrocephalus due to cryptococcal meningitis.

[7] Kawajiri K, Matsuoka Y et al. Ventriculoperitoneal shunt for hydrocephalus secondary to tuberculous meningitis: a case report. No-Shinkei-Geka 17(6):589-92, 1989

S－16　クリプトコックス髄膜炎を合併したAIDSの1例

土庄中央病院小児科　香川県立中央病院小児科*
葛原誠人，　山中絵里子*，　野間裕里江*，小野妙子*，
高橋龍太郎*，三宅進*

【緒言】　クリプトコックス髄膜炎はAIDSにおける日和見感染症として見逃してはいけない疾患である。今回我々は、血友病Aの治療中にAIDSを発症し、クリプトコックス髄膜炎を合併した1例を経験したので、その治療概要について報告する。

【症例】　26歳、男性。主訴：頭痛、嘔気、意識消失。生後10ヶ月から血友病Aのため某病院小児科にて第Ⅷ因子補充療法を受け、[redacted]年10月からは香川県立中央病院小児科で同補充療法を行っていた。[redacted]年10月、HIV抗体陽性。以後、CD4値を定期的に測定し、抗ウイルス剤などによる治療を行っていたが、[redacted]年3月、AIDS発症した。CD4値は[redacted]年5月には24まで低下し、以後も100以下を推移することが多かった。[redacted]年10月25日から激しい頭痛、嘔気、意識消失発作を認めたため、10月28日、香川県立中央病院小児科外来受診。精査加療目的にて入院となった。入院時のCD4値は75で、髄液検査では細胞数0/3、蛋白59mg/dl、糖27mg/dlと異常値を示し、墨汁染色にて菌体を認めた。クリプトコックス抗原価は、髄液で16384倍、血清で65535倍と上昇していた。クリプトコックス髄膜炎と診断し、細胞数が0/3と予後不良群であったため、ジフルカンのhige dose点滴静注(800mg/日）による治療を開始した。経過中に腎機能障害を認めたが、ジフルカンの投与量を調節して切り抜けた。髄液検査は、約1回/週の頻度で行った。[redacted]年1月中旬に髄膜炎の再燃があり、これ以後腰部～臀部の違和感が続いていた。そして3月には髄液検査時に血性の穿刺液が認められ、臀部の違和感が続いたためMRI検査を行ったところ、髄腔内腫瘤を認めた。血腫と考えて、保存的に経過観察したところ、腫瘤は約1ヶ月半後には消失した。以後は良好に経過し、[redacted]年5月8日、退院となった。退院時の髄液検査では、細胞数10/3、蛋白62mg/dl、糖37mg/dlで、クリプトコックス抗原価は髄液で32倍、血清で2048倍だった。現在、外来にてジフルカン200mg/日の内服を行っているが、髄膜炎の再燃は認めていない。

【考察】　クリプトコックス髄膜炎は、CD4値が100以下になると発症の危険性が高いと言われている。本症例では、入院時には髄膜刺激症状は認めず、髄膜炎の症状は乏しかったが、CD4値が75と低値であったため、クリプトコックス髄膜炎を念頭に置いて検査を進めた結果、早期に診断し

治療を行うことができた。AIDS に合併したクリプトコックス髄膜炎は、他の日和見感染症としての本症に比べて髄膜炎としての症状に乏しく、髄液所見の陽性率も低いと言われている。したがって、早期診断・早期治療のためには、CD4 値に注意し、特に 100 以下では常に本症を疑って検査を進める必要があると考えた。

【結語】　1，クリプトコックス髄膜炎を合併した AIDS の 1 例を経験した。2，治療としてジフルカンの high dose（800mg/日）点滴静注が有効であった。3，経過中に髄腔内血腫を生じたが保存的に治癒した。4，CD4 値が 100 以下ではクリプトコックス髄膜炎の危険性が高まるので、本症を念頭に置いた検査が必要である。

S－17　難聴，小脳失調で発症したクリプトコッカス髄膜炎の一例

九州大学医学部神経内科

丸山　俊一郎、原　英夫、山田　猛、吉良　潤一

［目的］　難聴、小脳失調で発症、治療に難渋し無動性無言に至ったクリプトコッカス髄膜炎について報告し、問題点を検討する。

［症例］　50歳、男性、タクシー運転手。主訴：左耳鳴および難聴、歩行時ふらつき。　現病歴：[redacted]年３月初めより微熱、湿性咳嗽が出現。３月下旬に近医にて両下肺野に異常陰影を指摘。肺炎と診断されたが、種々の抗生剤の投与に反応なかった。４月半ばより左耳鳴が出現。５月初めにフルコナゾール（200mg/日)を10日間投与し、肺の異常陰影は改善したが、同時期より左聴力低下と歩行時の体のふらつきを自覚するようになり、次第に自立歩行が困難になった。精査目的で６月６日当科へ転院。

入院時現症：体温36.9℃、明らかな肺雑音はなかった。精神状態は傾眠傾向、両側うっ血乳頭を認めた。右側方視で右向きの眼振、左高度難聴、および軽度の項部硬直を認めたが、Kernig 徴候は陰性。四肢協調運動は軽度拙劣で、歩行は失調性。深部腱反射は減弱ないし消失、感覚障害や膀胱直腸障害はなかった。

検査所見：血算にて白血球増多と異型リンパ球を3%を認めた。血清学ではCRP上昇し、HTLV-1 抗体が陽性。サザンブロット法にてHTLV-1 DNAプロウイルスのバンドを認め、更に T cell receptor 遺伝子の再構成を Cβ 領域をプローブとして検索したところ、シグナルは低いがバンドが認められ、軽度なモノクローナルな T cell の増殖が存在が考えられた。以上より、成人T 細胞白血病（以下ATL)（くすぶり型）と診断した。髄液は、外観はキサントクロミーを呈し、初圧 340 mmH_20 、細胞数 57/μl、総蛋白 393mg/dl と上昇、糖は 8mg/dl と低値であった。髄液の墨汁染色、PAS染色でクリプトコッカスを確認した。クリプトコッカス抗原は陽性で同抗体は陰性。また血清においてもクリプトコッカス抗原は陽性、同抗体は陰性。結核菌PCRも陰性。

画像所見：胸部単純撮影および CTで左下肺野に空洞形成を認めた。頭部MRIでは、FLAIR法にて小脳虫部上方と左島に高信号域を認めたが、明らかな造影効果はなかった。diffusion image でも小脳虫部上方に高信号域を認めた。頭部MRAでは、両側MCAに狭小化・壁不整を認めた。椎骨脳底動脈系については評価が困難であった。

免疫学的検査所見：免疫グロブリンは IgGが 699 mg/dlと低下、補体は正常、ツ反は陰性。リンパ球サブセットでは、CD3、CD4、CD20は正常であったが、

$CD3^{low}4^{+}25^{+}\alpha\beta^{+}$ T細胞が25～30%に見られ、$Fas^{+}CD4^{+}$ T細胞を21.8%に認めた。リンパ球増殖能は無刺激で2,419 cpmと軽度上昇し、刺激インデックスでは、各種マイトゲン刺激時のリンパ球増殖能の低下を認め、NK細胞活性も4.3%と低下。

臨床経過：入院後髄膜炎の可能性を考え直ちにセフォタキシム、イソニアジド、フルコナゾールの投与(600mg/日)を開始した。クリプトコッカス髄膜炎の診断後さらにアンホテリシンBの静注(40m/日)と髄注(1回1mg隔日)、フルシトシン経口投与(8g/日)を追加したが、意識障害が急速に増悪し、半昏睡となった。頭部MRI上でもその後、左側頭葉内側、両側の基底核および中脳等にも新たな病巣の出現を見、無動性無言に至った。一方、髄液中のクリプトコッカスは治療に伴い陰性化し、抗原価も減少した。

［考察］　本症例は、髄膜刺激症候に乏しく、上小脳動脈分枝と左内耳動脈の血管障害による脳実質および脳神経の虚血性変化が示唆された。AIDS患者におけるクリプトコッカス症では、しばしば髄膜炎を伴わずに脳実質内に病変を生じることが知られている[1]。AIDSにおける場合と同様に、ATLにおいてもTリンパ球の細胞性免疫能が低下し、サイトカインを介するマクロファージや抗体、NK細胞等の機能が抑制されると考えられる。本症例では血行性にクモ膜下腔に播種したクリプトコッカスが、十分な炎症反応を伴わずに増殖し、血管周囲(Virchow-Robin腔)の肉芽腫形成による血管の機械的閉塞あるいは血管炎により虚血性変化をもたらした可能性があった[2)3)]。MRAでみられたMCAの梗塞性変化はこの仮説を支持すると思われた。その他の脳血管障害の機序としてはクリプトコッカスによる塞栓も考えられたが、発症様式から本例では否定的であった。

［結論］　本症例は、明らかな髄膜刺激症候を伴わずに脳神経と脳実質の障害による症状で発症した、免疫不全状態でのクリプトコッカス髄膜炎であった。それぞれ左内耳動脈、上小脳動脈分枝の血管障害が示唆され、ATLによる免疫能低下が、特異な経過と難治性に寄与した可能性が考えられた。

［文献］

1. Dismukes WE: Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. J. Inf. diseas. 157(4): 624-628, 1988.
2. Tien RD, Chu PK, Hesselink JR, et al: Intracranial cryptococcosis in immunocompromised patients: CT and MRI findings in 29 cases. AJNR 12: 283-289, 1991.
3. Lee SC, Cickson DW, Casadevall AA: Pathology of cryptococcal meningoencephalitis. Human Pathology 27(8): 839-847, 1996.

一般演題

脳膜脳炎（Ａ１－４）	Ｐ．39～ 46
ヘルペス脳炎（Ｂ１－４）	Ｐ．47～ 54
ヘルペス脳炎・画像（Ｃ１－４）	Ｐ．55～ 61
血清診断・ＶＺウイルス（Ｄ１－３）	Ｐ．62～ 66
ＥＢウイルス感染・他（Ｅ１－４）	Ｐ．67～ 72
遅発ウイルス（Ｆ１－４）	Ｐ．73～ 81
基礎・ＡＤＥＭ（Ｇ１－４）	Ｐ．82～ 88
感染と神経免疫（Ｈ１－４）	Ｐ．89～ 96
脱髄・他（Ｉ１－４）	Ｐ．97～104

A－1　眼球突出を認めた髄膜脳炎の一例

山梨医科大学神経内科
長坂高村、網野章由、富樫慎治、大橋健二、新藤和雅、塩澤全司

[緒言]

髄膜脳炎の経過中に眼球突出が認められることは少なく、殊に本例においては同症状が先行もしくは初発の症状であった。同症状が一般的でないことより、感染部位や感染経路などに特異的な関係が存在する可能性がある。このような観点から一成人例を検討した。

[症例]

33 歳男性、教員。家族歴、既往歴：特記すべきことなし。現病歴：[redacted]年11月28日、左こめかみから眼の奥にかけて拍動性頭痛が出現。1週間後には右に同様な症状が出現。12月10日より39°Cの発熱、頚部痛が出現し、14日には右眼窩部痛、眼瞼腫脹、複視を認め当院眼科を受診。眼球突出計で右21cm、左18cmであった。16日には軽度の意識障害が出現し当科入院。入院時、意識はJCS100であり右側優位の両側眼球突出、眼球結膜充血、結膜浮腫、眼底の乳頭浮腫を認め、いずれも眼科受診時より増強していた。また右片麻痺、項部硬直を認めた。髄腋検査は初圧220mmH_2O、細胞数1568/μl（単核球500多核球1068）、蛋白73mg/dl、糖20mg/dl、クロール117mEq/l、培養は陰性で、HSV-DNAおよび各種ウイルス抗体に有意な所見は認められなかった。入院時頭部CTでは眼球突出（図1）およびシルビウス裂を中心としたの左前頭-側頭部浮腫と若干の造影所見を認め、翌日には左中大脳動脈領域の一部に広範な低吸収域が出現した。これらより髄膜脳炎としてピペラシリン、アシクロビル、グリセロール、デキサメサゾン等を投与し症状は改善傾向にあったが、1月10日の頭部CTでは、左前頭-側頭葉に径3cmの膿瘍を認め（図2）、脳外科にて吸引除去術を実施。この時も培養は陰性であった。術後の脳血管撮影では、内頚動脈海綿静脈洞部や静脈相に異常所見は認めなかったが、左中大脳動脈分枝の一部に狭窄所見を認めた。その後症状は軽快し退院した。

[考察]

本症例は起炎菌が同定できなかったものの髄液所見や脳膿瘍を形成したことなどから細菌性髄膜脳炎と考えられた。眼球突出、眼瞼腫脹、結膜充血は髄膜脳炎の経過に一致して消退しており、髄膜脳炎に随伴した稀な症状と考え

られる。また眼球突出は両側に生じていることから、海綿静脈洞もしくはその周辺静脈の炎症性変化に起因していることが考えられ、この炎症が頭蓋内に波及し髄膜脳炎を惹起した可能性が考えられた。また海綿静脈洞血栓症は海綿静脈洞の炎症より生じる場合が多いことから、血栓症を生じていた可能性も考えられるが、繰り返し実施したCTおよび脳血管造影において海綿静脈洞の異常所見は認められなかった。海綿静脈洞の感染様式としては、副鼻腔炎、眼窩蜂窩織炎や敗血症などを基盤とするのが一般的であるが、本症例ではいずれも明らかではなかった。また、脳梗塞の原因部位と考えられる脳血管撮影上の閉塞機転が認められたことは、動脈炎の合併や敗血症をもとにした細菌性塞栓の存在を示唆しているものと思われる。

[結論]

両側眼球突出を認めた髄膜脳炎の一例を報告した。発熱や意識障害を伴った原因不明の眼窩部痛や眼球突出がみられた場合には髄膜脳炎の存在にも留意すべきものと思われた。

[文献]

1) Lechevalier B. Freymuth P. Chapon F. : Acquired rubella: encephalitis with exophthalmos. Nouvelle presse Medicale. 8 : 368-369, 1979.

2) Lods F. : Bilateral inflammatory exophthalmos in staphylococcal meningitis. Bulletin des Societes d Ophtalmologie de France. 80 : 219-220, 1980.

3) Ben Hamida M. Chabbi N. : Opto-chiasmatic tuberculoma disclosed by unilateral exophthalmos. Clinico-pathologic study. Revue Neurologique. 146 : 211-213, 1990.

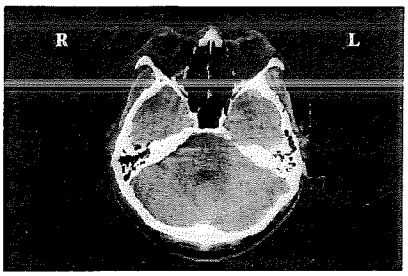


図1

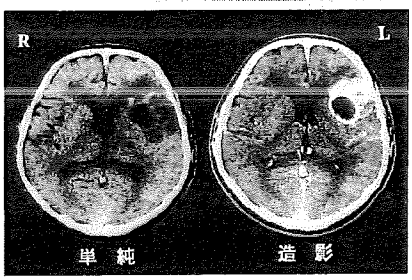


図2

A－2　抗生剤，抗菌剤による治療が奏効した慢性脳硬膜炎の一例

鳥取大学医学部脳神経内科
細田義人，浦上克哉，林　裕子，中島健二

【緒言】脳硬膜炎は，慢性関節リウマチ，サルコイドーシス，梅毒，中耳炎，副鼻腔炎あるいは原因不明のものなど様々な原因による硬膜の局所的肥厚を特徴とする稀な疾患であるが，近年，CT, MRIの普及により報告例が増加している．今回，両側外転神経麻痺を呈し，治療に抗生剤，抗菌剤が有効であった慢性副鼻腔炎の波及による脳硬膜炎の一例を経験し，長期経過観察が可能であったので報告する．

【症例】81歳男性で，主 訴は複視，ふらつき．家族歴に特記事項なし．既往歴：[redacted]年脳梗塞．[redacted]年混合型痴呆．現病歴：[redacted]年副鼻腔炎にて手術．[redacted]年6月下旬頃より湿性咳嗽．7月には食思不振出現．8月中旬より食思不振が増強し，悪心，嘔吐のため，経口摂食が困難となった．その後，両側眼球運動障害，瞳孔不同，項部痛，などが出現し，10月30日当科入院となった．入院時現症：身長154.5cm，体重40kg，体温37.6度，血圧140/80mmHg，脈拍78整で胸腹部に著変なし． 意識レベルは傾眠傾向で，見当識障害 あり．瞳孔不同（右 5mm 左 3mm），対光反射は両側迅速．眼球運動は両側外転麻痺があり，右は内転，上下方視も障害．両側難聴あり，項部硬直を認めた．検査所見：血沈126mm，CRP14.6mg/dℓと炎症反応を認めた．RA2.25U/mℓ，ACE5.1IUと上昇なく，腫瘍マーカー(CEA,CA19-9,SCC,他）は正常範囲であった． 各種ウイルス抗体価に有意な上昇なし．喀痰でのPCR法による結核菌検査は陰性であった． 髄液検査は細胞数7/3， 総蛋白59mg/dℓ，糖62mg/dℓ，CRP105.24μg/dℓ，細胞診classⅡであった．篩骨洞粘膜生検では慢性炎症所見を認めた． 頭部MRI検査では，斜台，側頭骨錐体部，海綿静脈洞，蝶形骨洞，篩骨蜂巣にT1強調像でやや低信号，T2強調像でやや高信号の病変がみられ造影効果陽性であった．骨シンチ，Gaシンチで頭部中心部にuptake あり．脳波では基礎波はslow α，θ波で発作波 は認めなかった．入院後経過：蝶形骨洞，篩骨蜂巣の慢性副鼻腔炎，慢性中耳炎があり，これらの炎症の波及による慢性脳硬膜炎と診断した．piperacillin sodium, cefpirome sulfate などの広域スペクトルで，髄液移行性のよい抗生剤投与により解熱し，右外転

神経麻痺も改善した．次いでclarithromycin とsparfloxacin 内服に切り替え，[redacted]年２月28日の髄液検査で総蛋白26mg/dℓ，細胞数1/3,髄液CRPも1.79μg/dℓへ，３月には血沈51mm, CRP0.11mg/dℓと改善し，退院となった．退院後経過：経口抗生剤，抗菌剤を継続し，全身状態，眼球運動障害，炎症所見の改善がみられたため，同年11月には内服を中止した．それ以後も，症状の再燃はみられていない．

【考察】鑑別診断では，髄膜癌腫症は，髄液細胞診で悪性像なく，腫瘍マーカーの上昇もなく，原発巣の検索でも異常なく否定的であった．副鼻腔原発の悪性リンパ腫や腫瘍も生検結果より否定的．Sarcoidosis も血清ACEが正常であり，真菌性，結核性髄膜炎，脳炎も髄液所見，結核菌PCR 陰性，頭部MRI 所見より否定的であった．

石井ら[1)]は，細菌感染による肥厚性脳硬膜炎が疑われるとき，Gd 造影MRIでの病変の拡がりの確認，硬膜の病理組織診断による治療方針の確立，積極的抗生剤治療の継続などの重要性を指摘している．本例でも，診断にMRI 検査が有用であった．硬膜生検は部位的にも全身状態からも困難で実施せず，起炎菌も不明であったが，抗生剤，抗菌剤の長期連用により症状が改善し，細菌感染の影響が示唆された．また，Nemzek ら[1)]は外転神経麻痺を呈した蝶形骨洞の副鼻腔炎と脳硬膜炎の症例で，斜台後面や，錐体先端と錐体蝶形骨靭帯間いわゆるDorello 管での炎症や圧迫により外転神経障害が生じやすいとし，逆に，外転神経麻痺では蝶形骨洞の副鼻腔炎や近傍の脳硬膜炎も考慮すべきだと指摘している．本例の外転神経麻痺にも，このような病態が関与している可能性が示唆された．

【結論】本例は，副鼻腔炎の波及による脳硬膜炎が考えられ，積極的な抗生剤，抗菌剤治療の継続の重要性が示唆された．外転神経麻痺の鑑別で蝶形骨洞の副鼻腔炎ならびに脳硬膜炎の存在にも留意する必要があることが示唆された．

【文献】

1）石井亜紀子，大越教夫，水田博司ら：中耳炎の波及によりGarcin 症候群を呈し，治療が奏効した肥厚性脳硬膜炎の１例．臨床神経　31: 837-841, 1991

2）Nemzek W, Postma G, Poirier V et al.: MR features of pachymeningitis with sixth- nerve palsy secondary to sphenoid sinusitis. Am J Neuroradiol 16: 960-963, 1995

A－3　左上咽頭深部から中頭蓋窩に及ぶ感染性肉芽腫により多発性脳神経麻痺を呈した一例

東北大学医学部神経内科

日沼雄二、杉本是明、佐藤滋、藤原一男、加藤宏之、糸山 泰人

〔緒言〕左上咽頭深部から中頭蓋窩にかけて生じた感染性肉芽腫により、多発性に脳神経障害を呈した稀な症例を経験したので報告する．

〔症例〕症例は61歳女性．1年来の左耳鳴・難聴、半年来の嗄声・左顔面痛の精査のため当科入院．[redacted]年10月早期胃癌Ⅱcのため胃亜全摘の既往がある．入院時所見として、38～39℃台の弛張熱、るいそう、両足の浮腫、神経学的所見として左三叉神経、左内耳神経、左舌咽・迷走神経、左副神経、左舌下神経の麻痺を認めた．検査所見として白血球数増加、CRP上昇、血沈増加などの炎症反応、正球性正色素性貧血、総蛋白、アルブミンの低下、高Na血症、低K血症などを認めた．また、頭部MRIでGdで増強される左上咽頭深部の腫瘤性病変と左中頭蓋窩の硬膜に沿った広範な病変を認めた．鑑別診断として悪性腫瘍も否定できなかったが、経過中、脳神経症状の軽度改善を認めたため、感染症を第一に考え、その治療を開始した．抗生物質 (PIPC, CTM, PAPM/BP, IMP/CS)、抗菌剤 (LVFX, TFLX)，抗真菌剤 (FLCZ) を前後して使用したが明らかな炎症反応の改善は認められなかった．そのため硬膜生検を施行した結果、病理組織では好中球、リンパ球、形質細胞，大食細胞など多彩な炎症細胞浸潤を周辺に伴った壊死組織と著明な組織の線維化を認めたため、細菌、真菌などによる慢性炎症性肉芽様組織と考えた．組織上、悪性細胞は認められず、結核、サルコイドーシスを示唆する所見は認められなかった．生検組織の培養ではcorynebacteriumが検出された．抗生剤 (CZOP, MINO)とプレドニゾロンを併用することで炎症反応と臨床症状の改善が認められた．

〔考察〕本症例は滲出性中耳炎による症状 (左耳鳴り・難聴) を初発症状とし、その後他の脳神経症状をきたした．成因としては滲出性中耳炎から左上咽頭深部、中頭蓋窩へと炎症が波及したものと考えた[1)]．病態が遷延化し、抗生剤に対する反応が悪かった理由としては、胃亜全摘のため食事摂取量低下による低栄養状態をきたし、炎症の慢性化、病巣の線維化をもたらしたためと考えた．本例では感染性肉芽腫に慢性硬膜炎を合併していたが、その原因としては悪性腫瘍[2)]のことが多く、感染症は比較的稀であ

る．たとえ抗生剤に対する治療に抵抗性であっても、感染症が疑われるときには早期診断の元、適切な治療を行うことが肝要である．
〔結論〕硬膜生検により細菌性によるものと推定できた感染性肉芽腫を報告した．本例は抗生剤のみの治療には抵抗性であったが、プレドニゾロンとの併用療法には著効した．

〔文献〕
1) 西岡亮治,中島伸二,守本祐司,細合浩司,中村治雄:
Propionibacterium acnesを検出した慢性肥厚性硬膜炎の一例,
臨床神経 35: 526-530, 1995
2) Yaron River, Allan Schwartz, John M Gomori:
Clinical significance of diffuse dural enhancement detected by magnetic resonance imaging, J Neurosurg 85: 777-783,1996

A－4　　頭頂葉性感覚障害にて発症した脳膿瘍の１例

筑波大学臨床医学系神経内科
○松野佐好子　大越教夫　林　明人　玉岡　晃　庄司進一

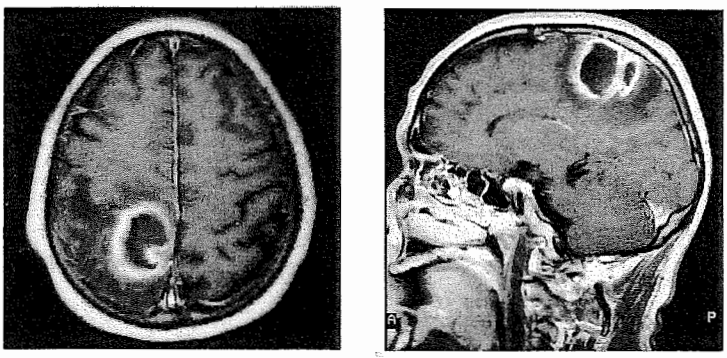
［緒言］細菌性脳膿瘍の発症は亜急性であり，頭痛や吐気・嘔吐，痙攣発作で発症することが多く、また経過とともに多彩な症候を呈するため早期診断が困難な疾患の1つである。我々は比較的急速に下肢から上行する左半身の頭頂葉性感覚障害で発症した脳膿瘍の1例を経験したので報告する。

［現病歴］症例は54歳、男性。[redacted]年3月初旬に齲歯の痛みに気付くが、鎮痛剤にて軽快したため放置した。3月17日、左下肢のしびれ感と腹部の筋痙攣を自覚し、近医を受診したが、頭部単純CT及び胸腰椎MRIでは異常所見を認めなかった。しびれ感は腹部に上行し、精査目的にて24日当科を受診した。翌日には左上下肢の異常感覚と左下肢麻痺が出現したため緊急入院となった。

［一般身体所見及び神経学的所見］血圧125/78mmHg、体温36.8℃、意識は清明で、頭痛、嘔気・嘔吐、項部硬直は認めず。知能正常、失語、構成失行、着衣失行、半側空間無視は認めなかった。脳神経系には異常を認めず、運動系で筋力（MMT）は、右上下肢で5、左上肢近位筋5−、遠位筋4、左下肢近位筋4、遠位筋2レベルであった。深部腱反射は両上肢正常、両下肢亢進（左＞右）であり、Babinski徴候は右は陰性で、左はindifferentであった。感覚系で右半身は正常で、左側は頸部以下のdysesthesiaとparesthesiaが存在し、下肢でより高度であった。痛覚は左上肢・体幹で低下、左下肢で消失し、触覚は左半身で低下していた。振動覚は右上下肢は正常、左上下肢で軽度低下し、関節位置覚・運動覚、二点識別覚、重量覚、立体覚、皮膚書字は左上下肢で高度に障害されていた。母指探し試験は左上肢不良で、2点同時刺激試験で消去現象は左半身にて陽性であった。

［検査所見］血算はWBC 6200/μl、Hb 13.8g/dl、生化学は異常を認めず、炎症反応はESR 30mm/1hr、CRP 0.6mg/dlと軽度陽性であった。髄液は初圧150 mmH_2O、細胞数2/μl、蛋白43mg/dl、細菌・抗酸菌培養・各種ウイルス抗体価は陰性であった。脳MRIにて、右頭頂葉の膿瘍は径4-5cmで、内部が均一なT1低信号、T2高信号の腫瘤陰影を認め、Gd-DTPAでリング状の増強効果と周囲の浮腫を認めた（図１）。脳波では低振幅の不規則性なα波とβ波が主体であり散在性にspikeを右前頭頭頂部を中心に認めた。心エコーでは軽度の大動脈弁逆流のみで、心房中隔欠損や心室中隔欠損、血栓等の異常は認めなかった。

（図1：MRI Gd-DTPA強調）



［入院後経過］脳MRI所見より脳膿瘍と診断し、入院直後より抗生物質（CTM 6g/day、ISP 400mg/day）点滴を開始した。28日早朝、左上下肢に痙攣発作が出現した。同日午後、穿頭ドレナージ術を施行し、ドレナージ液よりα-streptococcus が培養同定され、未治療の齲歯が存在した事より齲歯からの血行性感染と考えられた。その後、セフェム系抗生物質（CPR 4g/day）を継続し、術後1.5ヶ月で上下肢運動・感覚障害は徐々に改善、つかまり立ち歩行が可能となった。軽度の上下肢しびれ感と麻痺を残し、退院となった。

［考察］脳膿瘍の症状は、感染症状、頭蓋内圧亢進症状、局所神経症状（巣症状）に大別される。純粋に脳内に限局した場合、髄膜刺激症状は呈さないこともある[1]。頭痛は64％、発熱（微熱）は52％、嘔気・嘔吐は約50％に認められる。局所神経症状は、部位や時期、数により異なるが、全体で約40％に認められ、最も多いのは片麻痺であり、順次、視野障害、言語障害、と続く[2]。近年、脳膿瘍の症例では脳血管障害様の突発的な局所神経症状で発症する例がしばしば報告されている[3][4]。病初期の場合、単純CTでは病変が不明瞭なことが多く、早期診断が困難な場合もある。本例の特徴は頭痛・発熱を伴わず、比較的急速に下肢から上行する感覚障害で発症した点で、これは脊髄疾患などとの鑑別を要する。また、頭頂葉性の感覚障害は、一般に脳血管障害や脳腫瘍にて見られるが、脳膿瘍での報告は少ない。本例は、病初期に脊髄障害や脳血管障害、脳腫瘍などの鑑別を必要とし、詳細な神経学的診察と脳MRI所見が診断に寄与したと思われる。脳膿瘍は早期診断・治療が患者の予後を決める上で極めて重要である事より、本例は臨床的に示唆に富む1例と考えられる。

［結論］頭頂葉性感覚障害にて発症した脳膿瘍の１例を報告した。比較的急速に進行する半身の感覚障害を呈する症例では脳膿瘍の存在に留意すべきである。

参考文献

1）栗栖　薫、有田和徳、魚住　徹：脳膿瘍、硬膜下蓄膿.
最新内科学体系67（神経筋疾患3）pp58-63（1996）
2）Samson DS and Clark K : A cuerrent review of brain abscess.
Am.J.Med. 54:201-210 (1973)
3）Shintani S,Tashuoka S et al : Sudden 'stroke-like 'onset of homonymous hemianopsia due to bacterial brain abscess.
J.Neurol.Sci.143:190-194 (1996)
4）Kurlan R and Griggs RC : Cyanotic congenital heart disease with suspected stroke :Should all patients recieve antibiotics? Arch.Neurol.40:209-212 (1983)
5)Mamelak AN,Mampalam TJ et al : Improvevd mavagenet of multiple brain abscess: A combined surgical and medial approach.
Neurosurg.36:76-86 (1995)

B－1　日大練馬光が丘病院における髄膜炎・脳炎の検討

日大練馬光が丘病院神経内科，日本大学神経内科*
望月葉子，大石　実，高須俊明*

〔目的〕日大練馬光が丘病院は，1991年4月1日に開設され，現在病床は300床である．神経内科は，1992年9月1日に開設され，1日外来平均患者数は51人，患者紹介率は約27%である．当科における髄膜炎，脳炎患者について検討した．

〔方法〕1992年9月1日から1997年8月31日までの5年間に，当科に髄膜炎，脳炎の診断で入院した患者のカルテを再検討した．神経所見，髄液の性状から，診断を再度確認し，髄液抗体価の有意な経時的上昇を認め，かつ髄腔内抗体産生を示唆する所見を認めた場合に原因ウイルスとした．細菌検査，ウイルス抗体価測定はSRLに依頼した．

当科で髄膜炎，脳炎患者が入院した時の検査は，血液，尿，心電図，胸部XPなどの一般検査，頭部CT，脳波，ツベルクリン反応を行い，血清は凍結保存とした．髄液では，細胞数，蛋白，糖，クロール，免疫グロブリン，アルブミン，塗抹・培養，クリプトコッカス抗原，墨汁染色，細胞診を行い，凍結保存した．血清，髄液の単純ヘルペス(HSV)，帯状疱疹(VZV)，サイトメガロ，EB，マイコプラズマ，ムンプス，日本脳炎，アデノ，マシン，フウシン，コクサッキーB3，エコー3，などのウイルス抗体価を入院時に行い，経時的に提出した．

[結果]

表1．髄膜炎・脳炎患者数　(男：女)

入院日	髄膜炎・脳炎	%[a)]	髄膜炎	脳炎
'92年9月1日～'93年8月31日	6 (4:2)	5.9%	4 (3:1)	2 (1:1)
'93年9月1日～'94年8月31日	7 (2:5)	3.6%	7 (2:5)	0 (0:0)
'94年9月1日～'95年8月31日	14 (8:6)	5.7%	12 (7:5)	2 (1:1)
'95年9月1日～'96年8月31日	14 (8:6)	5.5%	13 (7:6)	1 (1:0)
'96年9月1日～'97年8月31日	16 (5:11)	7.1%	12 (4:8)	4 (1:3)
合計	57 (27:30)	5.6%	48 (23:25)	9 (4:5)
	100%		84%	16%
前医有	43[b)] (75%)		35	8

a) 神経内科入院患者数に対する比率

b) 内科38，脳外科3，耳鼻科1，皮膚科1

年次毎の髄膜炎・脳炎患者数を表1に示した．5年間で57例，神経内科の入院患者数に対する比率は平均5.6%であった．髄膜炎は48例(84%)，脳炎は9例(16%)であった．髄膜炎と脳炎で，平均年齢，治療開始までの平均日数は有意な差はなかったが，平均入院日数は脳炎で髄膜炎より有意に長期であった(表2)．

髄膜炎については表3に示した．細菌性が5例(10%)，ウイルス性が43例(90%)であ

表2．年齢，治療開始，入院日数

	髄膜炎	脳炎
年齢	18～84 歳	26～60 歳
平均年齢	37±16 歳	44±13 歳
発病から治療開始までの平均日数	3.9±3.0 日	4.6±2.7 日
平均入院日数	21±14 日[a]	53±26 日[a]

[a] $p<0.01$

表3．髄膜炎

	細菌性	ウイルス性
患者数	5 例 (10%)	43 例 (90%)
平均年齢	65±20 歳[a]	34±12 歳[a]
発病から治療開始までの平均日数	2.0±1.6 日	4.1±3.0 日
平均入院日数	39±15 日[b]	19±12 日[b]
基礎疾患	Sjögren 症候群 1	無
原因	肺炎連鎖球菌 3 例 (6%)	VZV 2 例 (4%)
	不明 2 例 (4%)	不明 41 例 (86%)
後遺症	無	無

[a] [b] $p<0.01$

った．細菌性の方がウイルス性より平均年齢は有意に高く，平均入院日数は有意に長期であった．全例後遺症はなかった．

9 例の脳炎のうち単純ヘルペスは 1 例 (11%) であった．発病から治療開始までの日数は 0 から10 日で，全例に抗ウイルス薬，グリセロール投与を行い，適時ステロイド投与をし，厳重な全身管理を行った．脳幹脳炎が 2 例，JCS 3桁でレスピレーター使用例もあったが，転帰は良好（全治，軽度後遺症）であった．

［考察・結論］亀井ら[1,2]の日本全国の髄膜炎・脳炎の入院患者統計と比較した．

1. 当院の髄膜炎：脳炎の比率は 84:16 であり，日本全国の一般病院の比率 (94:6)よりも大学病院の比率 (81:19) に近かった．
2. 当院の細菌性髄膜炎は髄膜炎の 10%であり，日本全国の 5%より高かった．
3. 当院の不明ウイルス性髄膜炎は髄膜炎の 86%であり，日本全国の73%より高かった．
4. 当院の単純ヘルペス脳炎は脳炎の 11%であり，日本全国の 20%より低かった．
5. 当院の不明ウイルス性脳炎はウイルス性脳炎の 89%であり，日本全国の 51%より高かった．
6. 当院の髄膜炎・脳炎の転帰が良好なのは，原因ウイルスが異なる可能性も否定できないが，早期治療開始の関与も考えられた．

［文献］

1. 亀井　聡，高須俊明：わが国における脳炎の病因別入院患者全数．Neuro Infection 1: 35-38, 1996.
2. 亀井　聡，高須俊明：本邦における感染性神経疾患入院患者数の推定．第 93 回日本内科学会総会．

B－2　九州・沖縄地区の単純ヘルペスウイルス神経感染症

久留米大学第一内科[1], 産業医大神経内科[2], 大分県立病院神経内科[3],
大分医大小児科[4], 飯塚病院神経内科[5], 佐世保市立総合病院[6],
熊本大学神経内科[7], 沖縄中部病院神経内科[8], 大阪医大第一内科[9]
[1]庄司紘史, 西村靖子, 加地正英, 綾部光芳, [2]赤松直樹, 辻　貞俊, [3]法化図陽一,
[4]福島直喜, [5]藤井直樹, [6]福田安雄, [7]藤木通弘, 内野　誠, [8]豊永一隆, [9]中嶋秀人

［目　的］ 九州・沖縄地区の神経内科、小児科において単純ヘルペスウイルス(HSV) 脳幹脳炎・脊髄炎を含むHSV CNS 感染症の多施設調査を実施した(科研費　基盤 C 09670679)。診断、臨床病型、治療などについて、前回の調査と比較検討を加える。

［方　法］ 九州・沖縄地区の主として大学病院、国公立病院神経内科、小児科約100施設に、1993年1月～1996年12月にかけてのHSV CNS感染症の調査票（診断根拠 PCR、血清診断、臨床病型、予後）を送付し、51例回収した。診断、臨床像の検討を行った。

［結　果］ PCR法は28例で施行され、19例で陽性、多くは発症10日以内陽性、HSV1, 2型別の検討された8例では、HSV1型4例、2型3例であった。血清診断（表1）は、経時的に4倍以上の上昇、血清／髄液比20以下21例、one point基準値以上18例存在し、臨床像（PLEDsの存在等）からHSV CNS感染と矛盾しなかった。残る12例は否定的であった。39例の臨床病型は、側頭葉・辺縁系23例、脊髄炎4例、ADEM3例、髄膜炎2例、びまん性2例、脳幹脳炎1例、辺縁系1例、又基底核病変など3例に分類（表2）され、この他、非ヘルペス辺縁系脳炎[1)] 2例に存在していた。これらの症例には再発2例、遷延例11例含まれていた。

治療・予後では、20例でアシクロビル750mg／日、17例において1.5g／日、一部の症例ではara－Aの追加、副腎ステロイドが併用されていた。死亡例3例、6ケ月以上入院7例、家庭復帰15例、社会復帰14例であった。

［考　察・結　論］ 前回[2)] 同様、臨床型では側頭葉・辺縁系が主体をなしていたが、白質病変を併せ示すなど非定型例を含んでいた。HSV脊髄炎4例の存在が注目され、PCR、MRI等で臨床診断が可能となったと云えよう。特異な再発例やHSV2型による基底核病変を主体とした遷延例などについても触れる。 39症例におけるPCR法と血清診断について解析し、本症の臨床診断についても言及する。

文　献
1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, 他：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経, 34：1083－1088, 1994.
2) Kaji M, Kusuhara T, Ayabe M, et al : Survey of herpes simplex virus infections of the central nervous system, including acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. Multiple Sclerosis, 2 : 83－87, 1996.

表１.診断根拠

1. 血清診断（EIA, CF, NT など）では、経時的に４倍以上の上昇、血清／髄液比２０以下２１例、髄液での one point　基準値以上１８例併せて３９例を HSV 神経感染症と判定した。残る１２例は否定的であった。
2. 髄液 PCR は、２８例中１９例陽性（多く発症１０日以内陽性）。HSV １、２型の検討された８例においては、HSV １型４例、２型３例。

表２.臨床病型（n=３９、１９９３-９６、九州・沖縄地区）

1. 側頭葉・辺縁系	２３例	2. 辺縁系脳炎	１例
3. 脳幹脳炎	1	4. びまん性	2
5. ADEM	3	6. 脊髄炎	4
7. 髄膜炎	2	8. 他	3

この他、非ヘルペス辺縁系脳炎　　２例

B－3

嗅覚・味覚異常を呈したウイルス性脳炎

松戸市立病院神経内科
○高木健治、大隅悦子、根本有子、小島重幸

[はじめに]

側頭葉内側面を特異的に障害する脳炎には単純ヘルペス脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎、そして、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎などが知られている。これらの脳炎の症候としては、その特徴的な病理学的変化を反映して、全身痙攣などの他に記憶障害、幻視、自閉症、Kluver-Bucy症候群を含む異常行動などが知られているが、嗅覚および味覚の異常についての記載は少ないように思われる。今回、われわれはMRIで両側の海馬に比較的限局した病巣を認め、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎あるいは単純ヘルペス脳炎が疑われたウイルス性脳炎で、異常嗅覚症と異常味覚症を同時に呈した症例を経験したので海馬病変との関連について報告する。

[症例]

患者：33歳、女性。

主訴：最近の事が覚えられない。臭いや味がおかしい。

既往歴、家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：[redacted]年4月末からの上気道感染症状と頚部リンパ節腫脹に続き、5月8日に軽度の意識障害、9日に全身の痙攣発作を来し、当院に緊急入院した。

入院時現症：一般所見では血圧・脈拍は正常。38度台の発熱を認める。神経学的には意識状態はGCSでE3V2M5。項部硬直あり。脳神経系・四肢の運動系・感覚系には異常を認めない。

入院時検査所見：血液検査では白血球数7000/mm^3、CRP 1.49mg/dlと炎症反応は軽度で、血小板8.9万/mm^3と軽度に減少。心電図は正常。胸部X線は右中肺野を中心に両側中下肺野に透過性の低下を認める。髄液検査は初圧 170mmH_2O、細胞数19/mm^3、蛋白 45mg/dl、糖 75mg/dl。頭部CTは正常。脳波は速波主体で少量の徐波が混入し、棘波・鋭波および周期性同期性放電は認められない。

臨床経過：ウイルス性脳炎と診断し、acyclovirの投与(1500mg/day)を7日間行った。著明な肺炎も伴っていたが、集中治療により2～3日間で肺炎・痙攣発作・意識障害とも軽快した。この頃から短期記憶障害が目立つ様になり、5月23日の頭部MRIで両側の海馬に限局した病巣が認められた。　同時に異常嗅覚症と異常味覚症も出現し、発作的な悪心・嘔吐が認められた。また、脳炎後には無月経になった。単純ヘルペスのPCR法によるDNAゲノムの検出はみられなかった。血清および髄液のパラインフルエンザウイルス抗体と単純ヘルペスIgG抗体価の変動が認められた。以上から非ヘルペス性急性辺縁系脳炎または単純ヘルペス脳炎が疑われた。

[考察]

嗅覚系は鼻腔内の嗅粘膜、嗅糸、嗅球、嗅索および嗅皮質より成り立っている。嗅索は前有孔質の直前で外側・内側嗅条に分かれ、前者は扁桃体、半月回、迂回回を経て海馬傍回へ達し、後者は脳梁膝部下部および前交連の前にある中隔野内の核に終わっている。ここから反対側や辺縁系への連絡が行われている。

ところで、単純ヘルペス脳炎では、嗅球に潜伏している同ウイルスが、嗅神経を経て側頭葉内側面の大脳辺縁系に侵入する事が示唆されている。このような侵入門戸を考えるならば単純ヘルペス脳炎での嗅覚障害が高率に出現してよいと思われるが、その報告や記載は乏しい。高須らの単純ヘルペス脳炎87例の臨床像の検討によれば、嗅覚脱失はわずか2例(2%)にすぎない。

一方、楠原、庄司らにより提唱されている非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の臨床的特徴は、1.記憶障害以外の巣症状を残さない、2.MRIによる病巣は海馬に限局し側頭葉底面まで及ばない、3.比較的早期に回復し予後は良好である、などである。本症例の臨床的特徴は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎に類似しているが、本疾患で嗅覚異常の記載は認められない。

[結論]

病巣が両側海馬に限局したウイルス性脳炎の32歳女性症例を報告した。本例では嗅覚および味覚異常とともに発作性の悪心・嘔吐すなわち自律神経発作を呈したが、これらと側頭葉内側面の病巣との関連が強く示唆された。

[参考文献]

1) Jeffrey I.Feldman,M.D.,H.N.Wright,Ph.D.,et al.：The initial evaluation of dysosmia.Am J Otolaryngol,4:431,1986

2) 甲平一郎、庄盛敏廉ら：MRIで両側の扁桃核と海馬に限局した異常が描出された脳炎の1例、脳神経、44(7)：649,1992

3) 楠原智彦、庄司紘史ら：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について、臨床神経、34：1083,1994

4) 吉岡亮、廣瀬源二郎ら：単純ヘルペス脳炎のMRI像、臨床神経、28：1152,1988

5) 水谷智彦、亀井聡ら：単純ヘルペス脳炎の臨床像、神経内科、31：123,1989

B－4

Acyclovirで難治性単純ヘルペス脳炎のfoscarnetによる治療

都立神経病院神経内科
長尾雅裕、北口哲雄、磯崎英治、平井俊策

<緒言>ヘルペス脳炎で、AIDS患者のサイトメガロヴィルス網膜炎の治療薬foscarnetを使用し、症状の軽減した例を経験したので報告する。

<症例>52歳男性。家族歴、既往歴に特記すべき異常なし。吐き気、嘔吐、発熱があり、その２日後に精神症状をきたして直ちに入院した。入院時、軽度の意識障害、構音障害、嚥下障害、髄膜刺激徴候陽性を認めた。抗体検査、及びDNA同定により一型単純ヘルペスヴィルス(HSV1)による脳炎と診断された。頭MRI、SPECTでも島、帯状回、扁桃核に本脳炎に特徴的な異常を示した。速やかにacyclovirを投与した (図1)が、症状、髄液所見は悪化し、vidarabineに変更した。しかし、さらに症状悪化し、昏睡状態となった。入院25日めからfoscarnetを投与した。投与後5日で、意識障害、髄液細胞蛋白増加は軽快傾向を示した。投与後21日で腎機能障害のためfoscarnetを中止したが、以後も症状改善、髄液細胞数正常化し、HSV1-DNAの陰性となった。頭部MRI、SPECTでも病変の軽減を認めた。腎機能障害に関しても中止後３週間で正常範囲に回復した。発症５カ月を経過後、記銘力障害は強いものの、日常生活はほぼ自立しており、ヘルペス脳炎の再発はない。ただし、MRIでの島、帯状回での異常信号はその範囲は縮小しているものの、存続している。

<考察>Foscarnetはヘルペスウイルス群のDNA polymeraseを阻害することにより抗ウイルス効果を発揮する。そのため、単純ヘルペスのチミジンキナーゼ活性を利用するAcyclovirと異なり、チミジンキナーゼ活性を欠くミュータント単純ヘルペスウイルスにも効果が期待出来る。本症例で感染したヘルペスウイルスがミュータントであるかどうかは不明である。しかし、acyclovir、vidarabineの治療に反応しなかったヘルペス脳炎患者に効果を示したことは意義あることである。Foscarnetの使用はAIDSに伴う網膜炎の他、ヘルペス皮膚感染症で効果が見られている。一方、中枢神経感染症では、サイトメガロ髄膜脳炎で有効であったという報告があるが[1,2]、ヘルペス脳炎での有効性の報告はなく、本症例が初めてである。

<結論>Foscarnetはヘルペス脳炎にも有効性が期待できる。

<文献>

1. Enting R, Gans J, Reiss P, Jansen C, Portegies P (1992) Ganciclovir/foscarnet for cytomegalovirus meningoencephalitis in AIDS. Lancet 340: 559-560

2. Peters M, Schurmann D, Pohle HD, Ruf B, Timm H (1992) Combined and alternating ganciclovir/foscarnet in HIV-related cytomegalovirus encephalitis. Lancet 340: 970

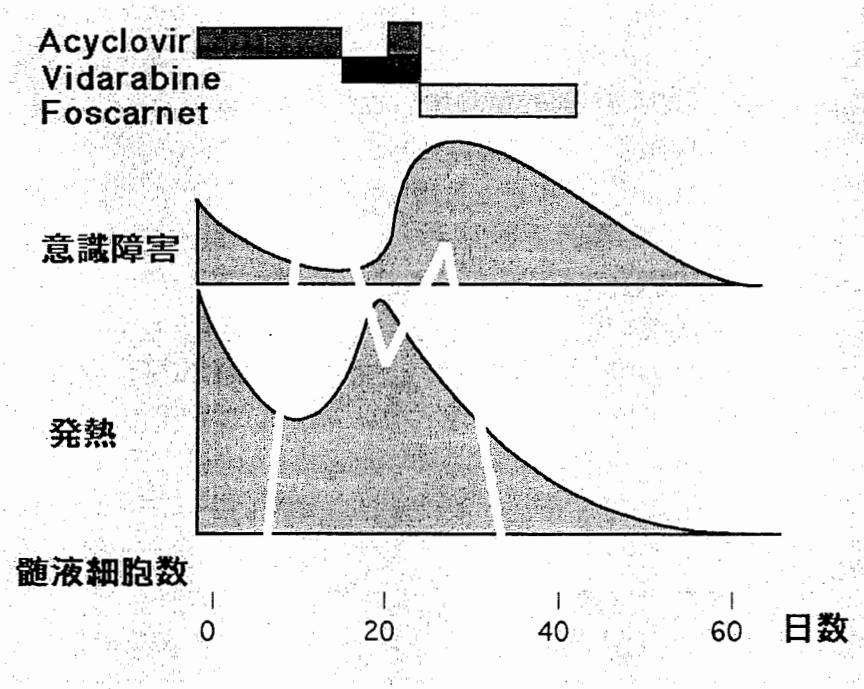


図1　経過

C－1　興味ある頭部MRI所見を呈した単純ヘルペス脳炎難治例

大分県立病院神経内科、大阪医科大学第一内科*
大分県衛生環境研究センター**、川崎医科大学神経病理***
法化図陽一、永松啓爾、中嶋秀人*、小野哲郎**、調　輝男***

〔緒言〕単純ヘルパス脳炎の頭部MRI所見としては側頭葉、前頭葉、あるいは島に病変を高頻度に認めることが特徴的であるが、今回我々は、症状再増悪時深部白質にびまん性の病変を認めた症例と、その病初期より視床ならびに視床下部に異常信号域を認めた興味深い症例を経験したので報告する。

〔症例〕 症例１：52歳、女性。[redacted]年3月3日頭痛、微熱、嘔吐にて発症。その後、精神症状出現し、他院にて単純ヘルペスの診断のもとacyclovirの投与がなされ、見当識障害、記憶障害を残すも一時症状の安定を認めた。この時の頭部MRIT2強調画像では両側側頭葉（左側優位）、前頭葉、島に高信号域を認めた。症状発症8ヶ月後、褥瘡の手術を全麻下に施行後、独語の出現、失見当識の増悪など症状の悪化を認めた。この時の頭部MRIでは以前の所見に加えて左側優位に深部白質にびまん性に高信号域を認めた。acyclovirならびにパルス療法を２クール行い、その後、症状は落ちつくも高度の記銘力障害を残し、頭部MRIにても深部白質の高信号域は１年以上経過した現在においても残存している。

症例２：71歳、男性。[redacted]年1月10日頃頭痛、微熱出現。同23日精神症状出現、その後38℃台の発熱持続し意識障害も出現してきたため2月3日当科入院となった。入院当初よりacyclovirの投与を行うも意識障害（III-200）は遷延した。入院時の頭部MRIにて両側視床ならびに視床下部にT2強調画像にて高信号域を認めた。経過中続発性水頭症を合併したためシャント術を行うも最後は肺炎を併発し死亡。脳のみ剖検が得られたが、右前頭葉、側頭葉、基底核部から単純ヘルペルウイルスtype2が分離された。

〔考察〕 Vidarabine、acyclovirの登場により単純ヘルペル脳炎の死亡率は著明に減少したが、再発例、難治例を依然として経験する。症例２においては治療開始が遅れたことは否めないが、症例１においては発症初期にacyclovirを投与したのにも関わらずその後再増悪を認めた。一方、我々の症例においては興味深い頭部MRI所見を示した。症例１において認められた深部白質のびまん性病変の報告はこれまでに、田村[1]、Barthez-Carpentier[2],Takanashi[3]らの報告を認める。所見は、症状増悪時に出現しその後数週間で消退、その発現機序として感染後アレルギーを考えている。本症例においても同様の機序は考えられるものの、手術後に増悪し、びまん性白質病変は現在も認められることより、ウイルス感染の遷延ならびに脳炎の再増悪により発現した可能性も考えられる。次ぎに、症例２において認められた視床病変については、藤森[4]、

Yoshii[5]らの報告を認める。視床病変の報告は極めて稀であるが、本症例において認められた遷延性意識障害の原因病巣と考えられ、意識障害遷延例においては視床病変の有無についての検討も必要と考える。いずれにしても、２症例の頭部MRI所見は、単純ヘルペス脳炎の障害部位の多様性を示すと同時に、単純ヘルペル脳炎難治例においては臨床症状のみならず頭部MRIによる注意深い経過観察の必要のあることを示唆していると考える。

〔結論〕経過中に頭部MRIにて深部白質にびまん性病変の出現を認めた単純ヘルペル脳炎難治例と、剖検にて単純ヘルペルウイルスtype２が同定され、両側視床に病変を認めた興味深い症例を報告した。難治例においては臨床症状のみならず頭部MRIによる注意深い経過観察も必要と考えられる。

〔文献〕

１）田村忠久、今野金裕、松本俊介ら：アシクロビル投与後に白質の広範な病変が示唆された単純ヘルペス脳炎の１例。脳と発達22：488-493,1990

２）Barthez-Carpentier M, Rozenberg F, Dussaix E, et al:Relapse of herpes simplex encephalitis. J Child Neurol 10:363-367,1995

３）Takanashi J, Sugita K, Ishii M, et al:Longitudinal MR imaging and proton MR spectroscopy in herpes simplex encephalitis. J Neurol Sci 149:99-102,1997

４）藤森勝也、小池亮子、湯浅龍彦ら：視床病変を認めた単純ヘルペス脳炎の１例。CT研究 9:81-86,1987

５）Yoshii F, Akiyama K and Shinohara Y:Magnetic resonance imaging of herpes simplex virus encephalitis:Reversible asymmetric basal ganglia lesions. Internal Medicine 35:909-911,1996

C－2　MRI で右側頭頭頂葉の皮質にガドリニウム増強効果が見られた再発性単純ヘルペス脳炎の一例

産業医科大学神経内科　久留米大学医学部第１内科*
小野隆生，上田展久，赤松直樹，橋本朋子，辻貞俊，庄司紘史*

[目的]　近年，抗ウイルス剤の進歩により，単純ヘルペス脳炎に対する治療は著しい効果を挙げている．一方では，再発例が多く報告され，その診断と治療が臨床上問題となっている．今回，MRI 上，特異な病変を繰り返し，良好な経過をとった単純ヘルペス脳炎の再発例を経験したので報告する．

[症例]　60 歳，男性．[redacted]年 4 月，頭痛，発熱，軽度意識障害，左不全片麻痺，および左顔面の痙攣発作で発症．入院経過中に着衣失行，構成失行，地誌的失認が出現した．MRI で，右側頭頭頂葉の皮質に限局したガドリニウム増強効果を認めた（写真１）．脳波では右半球の限局性持続性徐波，髄液 HSV-I IgG 抗体が 4.3 (ELISA)と上昇し，単純ヘルペス脳炎と診断，acyclovir を投与．発症 3 カ月後，明らかな後遺症なく軽快した．[redacted]年 4 月，前回と同様の症状を発症．MRI 上，右側頭頭頂葉の皮質に限局したガドリニウム増強効果を認め（写真２），これも前回と同様の所見であった．SPECT では同部位に急性期で高集積，回復期には低集積像を認めた．髄液所見は HSV-I IgG 抗体が高値であった．単純ヘルペス脳炎の再発を考え，acyclovir の投与を行った．明らかな後遺症なく軽快し，社会復帰が可能であった．入院時に採取した髄液は nested PCR 法で HSV-I DNA 陽性であり，単純ヘルペス脳炎の再発と診断した．

[結果]　臨床上，右大脳半球症状と高次脳機能障害を繰り返し発症した症例である．MRI にて白質病変を伴わず，皮質に限られたガドリニウム増強効果を呈する病変の再発を認めた．再発時の髄液所見では細胞数，タンパクの上昇は見られず，また，血清／髄液抗体価比も有意ではなかった．しかし，髄液 PCR の結果，HSV-I DNA 陽性であったことおよび，臨床症状から単純ヘルペス脳炎の再発例と診断した．治療では，初発・再発時とも acyclovir が有効であった．

[考察]　初発・再発時とも病変部位が右側頭頭頂葉の皮質に限局していたため，臨床上，同様の症状を呈したと考えた．本例は再発までの寛解期間が５年間と報告例に比べ著しく長いこと，再発時の病変部位が初回とほぼ同一であることが特徴である．再発の機序として脳組織に残存していたウィルスが長期多量飲酒によって宿主の免疫低下したことにより再活性化したと考えた．治療では再発時も acyclovir 単剤投与が有効であった．一般に単

純ヘルペス脳炎の再発例では，初回発症時より広い病巣を伴う．また，薬剤耐性株が出現すると報告され，難治例が多い．本例のように再発時にも病巣が皮質のみに限局し，良好な臨床経過をとった単純ヘルペス脳炎の報告はない．

[結論] MRI で白質病変を伴わず，皮質に限られたガドリニウム増強効果を繰り返し，acyclovir 単剤投与により良好な転帰をとった再発性単純ヘルペス脳炎の一例を報告した．

[文献]

1) Dennett-C; Klapper-PE; Cleator-GM: Polymerase chain reaction in the investigation of "relapse" following herpes simplex encephalitis. J-Med-Virol. 48(2): 129-32, 1996

2) VanLandingham-KE; Marsteller-HB; Ross-GW; Hayden-FG: TI: Relapse of herpes simplex encephalitis after conventional acyclovir therapy. JAMA. 259(7): 1051-3, 1988

3) Barthez-MA; Billard-C; Santini-JJ; Ruchoux-MM; Grangeponte-MC: Relapse of herpes simplex encephalitis. Neuropediatrics. 18(1): 3-7, 1987

写真 1

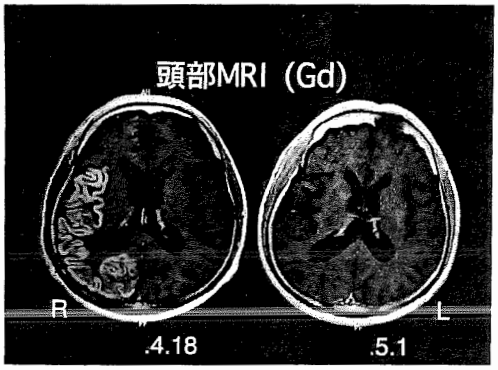
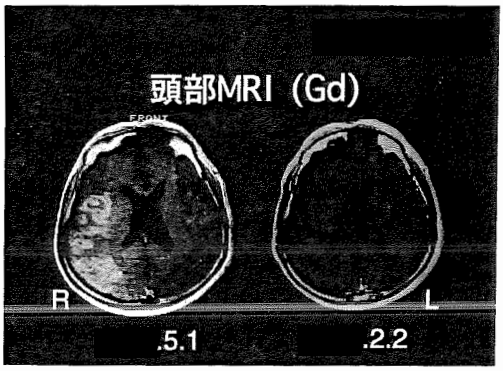


写真 2



C－3　ＭＲＩ　ＦＬＡＩＲ画像にて側頭葉に病変が認められたが、単純ヘルペスウイルスが検出されなかった軽症脳炎の１例

昭和大学藤が丘病院神経内科　　同臨床病理科＊
鈴木光一、自見隆弘、若山吉弘、
山本貴子＊、中村良子＊

画像診断、特にＭＲＩ　ＦＬＡＩＲ画像にて側頭葉に異常信号を認めながら、単純ヘルペスウィルスが検出されなかった軽症脳炎を経験したので報告する。

＜症例呈示＞症例は１８歳女性で主訴は痙攣、発熱、全身倦怠、食欲不振で既往歴、家族歴に特記すべき事はなし。生来健康であったが[redacted]年4月20日頃より感冒症状出現。4月28日数分間の強直性・間代性痙攣出現し救急車で都内の大学病院へ搬送された。頭痛・吐き気はなく体温も正常で頭部ＣＴも異常なく、抗生剤と抗痙攣剤を処方され独歩にて帰宅。その後全身倦怠、食欲不振が続き5月1日近医受診。一般身体所見では体温37.1℃以外は異常なく、神経学的所見も異常なく項部硬直も認めなかったが、脳波にて右・側頭部優位に棘徐波結合を、髄液検査にて多核球優位の細胞数増加（300/mm^3）を認め5月6日脳炎疑われ同院入院。体温は37.4℃、細胞数は400/mm^3まで上昇。同日よりABPC１日6g、グリセオール開始。5月8日からアシクロビル１日750mg開始。5月9日精査目的にて当院転院となった。なお頭痛は5月1日の髄液検査後初めて自覚した。

入院時一般身体所見では体温37.8℃以外異常なく皮膚症状等も認めず、神経学的所見も異常はなく項部硬直、Kernig　signも認めなかった。検査所見では白血球増加を認める以外、血算、血液化学、血清検査、尿検査とも正常で、心電図、胸腹部レントゲンも正常範囲であった。頭部ＣＴ、ＭＲＩでも有意な所見を認めなかった。髄液検査では圧の上昇、多核球優位の細胞増多を認めたが、糖の低下はなく蛋白も正常であった。一般細菌、真菌、結核菌培養は陰性で、ADAも正常。単純ヘルペスを始め帯状疱疹ウイルス、サイトメガロ、麻疹、インフルエンザウイルスの髄液抗体価はいずれも低値であった。ウイルス性脳炎を疑いアシクロビルを増量。髄液細胞分画から細菌性髄膜脳炎も考慮しABPCの増量に加えセフピロム１日４ｇの併用も開始した。入院３日後の５月１２日には細胞数９８/mm^3に減少し徐々に全身倦怠も改善。ＰＣＲ法による髄液の単純ヘルペスウイルスＤＮＡフラグメントが陰性で、ＭＲＩ　Ｔ２強調画像でもヘルペス脳炎を疑わせる所見に乏しいため５月１４日アシクロビルを中止したところ、５月１６日の髄液検査では細胞数201/mm^3と再上昇し全身倦怠も再び認められた。一時正常化していた体温も５月２０日には37.8℃と再上昇したがその後髄液細胞数は徐々に低下し、全身倦怠、体温も改善し６月１２日退院となった。退院時のＷＡＩＳ－Ｒは正常範囲であった。発症３週間後のＭＲＩ　ＦＬＡＩＲ画像で右の側頭回に高信号が認め

られた。Ｔ２強調画像ではわずかに腫脹と脳溝の消失が認められるのみであった。ＳＰＥＣＴでは同部の血流低下が認められた。ＦＬＡＩＲ画像の高信号域は右・側頭回に比較的限局し海馬傍回、帯状回には認められなかった。このＦＬＡＩＲ画像での異常信号域は経過とともに消失した。髄液の経時的ウイルス抗体価で単純ヘルペスウイルスをはじめ帯状疱疹、サイトメガロ、麻疹、インフルエンザウイルスに有意な変化は認められなかった。nestedＰＣＲ法による単純ヘルペス１型および２型ウイルスのＤＮＡフラグメントは陰性であった。

＜考察＞本例は画像上、側頭回中心に異常を認め、１回の痙攣発作以外に神経症状は全く認めず後遺症もない軽症脳炎の１例で、ウイルス抗体価やＰＣＲ検査から単純ヘルペス１型および２型感染は否定された。また帯状疱疹ウイルス、サイトメガロ、麻疹、ムンプス、インフルエンザウイルス感染も否定的であった。病変部がＭＲＩ上、側頭回皮質に限局している点や、症状が非常に軽く健忘症状などの後遺症もない点がヘルペス脳炎[1)]や非ヘルペス性急性辺縁系脳炎[2)]と異なる。ＭＲＩ　ＦＬＡＩＲ画像で異常を認めた部分はＳＰＥＣＴで血流低下を呈しておりこの点もヘルペス脳炎と異なる[3)]。ＭＲＩ　ＦＬＡＩＲ画像での異常信号はＴ２強調画像から浮腫や炎症が考えられるがＳＰＥＣＴで血流が低下した原因は不明である。若年であり膠原病などの基礎疾患も検索されず、またＭＲＩの異常信号域は血管支配には一致しないことからも脳血管障害は考えにくい。有効薬剤については多剤併用のため評価困難だがアシクロビル中止後、一過性に髄液細胞数の増加を認めていることからアシクロビルが有効であった可能性も考えられた。

＜文献＞

１）Ryuichiro Ashikaga,Yutaka Araki et al : MRI FLAIR Imaging of Herpes Simmmplex Encephalitis. Radiation Medicine,14 : 349-352,1996

２）楠原智彦、庄司紘史ら：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について．臨床神経、34：1083-1088、1994

３）長谷川嘉哉、森下学ら：単純ヘルペス脳炎早期診断におけるＳＰＥＣＴの有用性について－ＭＲＩ正常例を中心に－．臨床神経、36：475-480,1996

C－4　MRI画像上両側claustrumに一過性異常をみとめ，逆向性健忘を残した急性非ヘルペス性脳炎の1例

帝京大学神経内科　都神経研リハビリ部門*

○畑中裕己，所澤安展，新井謙，園生雅弘，清水輝夫，武田克彦*

【目的】ヘルペス脳炎では側頭葉，島，海馬へのaffinityをもった障害がMRIにて確認される．今回我々は急性非ヘルペス脳炎例の経過にて，MRI上claustrumのみに特異的な変化を確認しえたので報告する．また，治癒過程において主として約1年3カ月の逆向性健忘が残存した．近年，脳炎後の逆向性健忘を残した症例報告が散見しているが，発症前に獲得された比較的短期間の記憶障害について文献的考察と合わせて報告する．

【症例】21歳男性．[redacted]年6月12日頭痛，発熱が出現．14日近医受診し内服処方を受ける．6月19日，20日と欠勤し，自宅で倒れているところを発見される．意識レベルJCSⅢ-200，痙攣あり．挿管後，グリセオール，PIPCの点滴加療を開始されたが，翌日も意識が戻らず，本院ICUに搬入された．髄液検査では細胞数19/μℓ（単核球優位），蛋白35mg/dl，髄液細菌培養は陰性，単純ヘルペスDNA陰性，その他の各種ウイルス抗体（血清，髄液）も正常範囲内であった．脳波ではα波が著明に減少し，δ波及びθ波が高頻度に出現したが，PLEDs・PSDは認めない．

アシクロビル，フェニトインの点滴を人工呼吸器使用下に行い，6月24日より意識はまだら状に回復し，6月28日より食事の経口摂取が可能，7月1日には歩行可能となったが，時折不穏状態を呈したり，被害妄想を含んだ幻聴が残り，ブロムペリドールでコントロールしたが，脳波の徐波化は8月まで残存した．8月に退院，9月より職場に復帰した．復職後も食堂業務に大きな支障はなかったが，入社してからの1年3カ月の自己の出来事や，社会的イベントの記憶が失われていた．退院後のRaven正常，WMS-Rでは，注意集中力，視覚性記憶は保持されていたが，言語性記憶の低下が目立ち，また遅延再生の低下もみられた．

経過中，計3回のMRI検査でT2WI，PDWIにて両側claustrumのみにhigh intensityを6月24日では僅かに，7月7日には著明に認め，8月4日に消失していた．Gd-enhanceでは増強されなかった．SPECTでは経過中，左側優位に側頭葉内側の血流低下所見が遷延した．

【考察】MRI上でclaustrumに病変が見られる疾患には，Wilson病，Rasmussen脳炎などが報告されている．また，一過性に病変が出現するのはepileptic seizures，ヘルペス脳炎，非ヘルペス性辺縁系脳炎でも報告がある．孤立性逆向性健忘についても，報告は散見されている．以上３つの事象が発生した点が，本症例の特徴と考えられた．

【結論】本症例はウイルス性脳炎が誘因となりclaustrumに一過性に病変を起こし，何らかの機序で健忘，被害妄想，幻聴を惹起したと考えられた．

【文献】

1) J.Sperner : Severe transitory encephalopathy with reversible lesions of the claustrum. Pediatr Radiol 26 : 769-771, 1996

2) S.Kimura : Symmetrical External Capsule Lesions in a Patient with Herpes Simplex Encephalitis. Neuropediatrics 25 : 162-164, 1994

3) K. Ishihara : Isolated retrograde amnesia following viral encephalitis. Clin Neurol, 37: 509-513, 1997

D－1　中枢神経ループスとの鑑別が困難であった辺縁系脳炎の一例

佐世保市立総合病院内科　同精神科＊　同放射線科＊＊
坂本憲穂、三宅千恵、山口耕一、福田安雄、浅井貞宏、
大塚俊宏＊、中村　悟＊＊、木田　勲＊＊

（目的）中枢神経ループスとの鑑別が困難であった、辺縁系脳炎の症例を経験したので報告し、両者の早期鑑別における、頭部MRI、FLAIR(fluid-attenuated inversion recovery)法の有用性について述べる。

（症例）　症例は２７歳、女性。SLEとループス腎炎のため、prednisoloneを少量内服中であった。[redacted]年７月中旬より、感冒様症状と微熱が続いたため、ループスの再燃も考えられ、prednisoloneを３０mg/dayに増量したところ、８月７日痙攣発作出現。痙攣は、全身性強直性間代性で、意識消失を伴った。その後、prednisoloneを４０mg/dayに増量するも発熱が持続し、同様の痙攣発作を繰り返したため、当科入院。入院時、頭皮、顔面にSLEの皮疹を認め、神経学的には、傾眠状態、発語困難以外には、局所異常を認めなかった。血液、生化学、血清学的検査では、炎症反応なく、SLEの活動性も高くなかった。髄液検査では、蛋白増加（８３mg/dl）を認めたが、細胞数は正常範囲（６/３）であった。脳波では、全般性の徐波化と散発性の鋭波を認めたが、PLEDsは認めなかった。頭部CTは、著変なく、８月１３日の頭部MRIで、両側シルビウス裂溝内側の島に、FLAIR法で、軽度の高信号域を認めた。入院後も発熱が持続し、痙攣発作を繰り返した。頭部MRI所見からは、単純ヘルペス脳炎が最も考えられたため、asyclovir750mg/day
の投与を開始した。また、中枢神経ループスも否定できなかったため、
prednisolone ４０mg/dayの継続と２回の血漿交換を行った。経過中、被害妄想、注察妄想などの精神症状も出現したが、痙攣発作は、carbamazepine投与後消失した。また、精神症状が出現していた、８月２２日の頭部 MRIでは、傍シルビウス裂溝の高信号域は、さらに拡大していた。
単純ヘルペスウイルスの血中抗体価は、IgGが、3.9（８月１４日）から
12.5（８月２７日）に上昇していたが、IgMの増加はなく、髄液中の単純ヘルペスウイルスのDNAは、PCR法で(-)であった。その後、徐々に、症状、髄液、脳波、頭部MRI所見ともに改善し、９月１９日、神経学的後遺症を残さず退院した。

（考察）本例では、病初期に、中枢神経ループスと脳炎との鑑別が困難で、両者に対する治療を併用した。頭部MRI、FLAIR法での両側シルビウス裂溝の軽度の高信号域より脳炎として、単純ヘルペス脳炎を最も疑ったが、血清学的検査、髄液検査からは確定診断がつかず、辺縁系脳炎の診断とした。
一般に、血清学的検査、髄液検査でのウイルス性脳炎の確定診断には時間がかかり、早期診断のためには画像所見が重要となる。その点で、脳炎による浮腫病変を鋭敏にとらえる頭部MRI、FLAIR法での両側辺縁系の高信号域は中枢神経ループスと辺縁系脳炎との早期鑑別に有用であると考えられた。

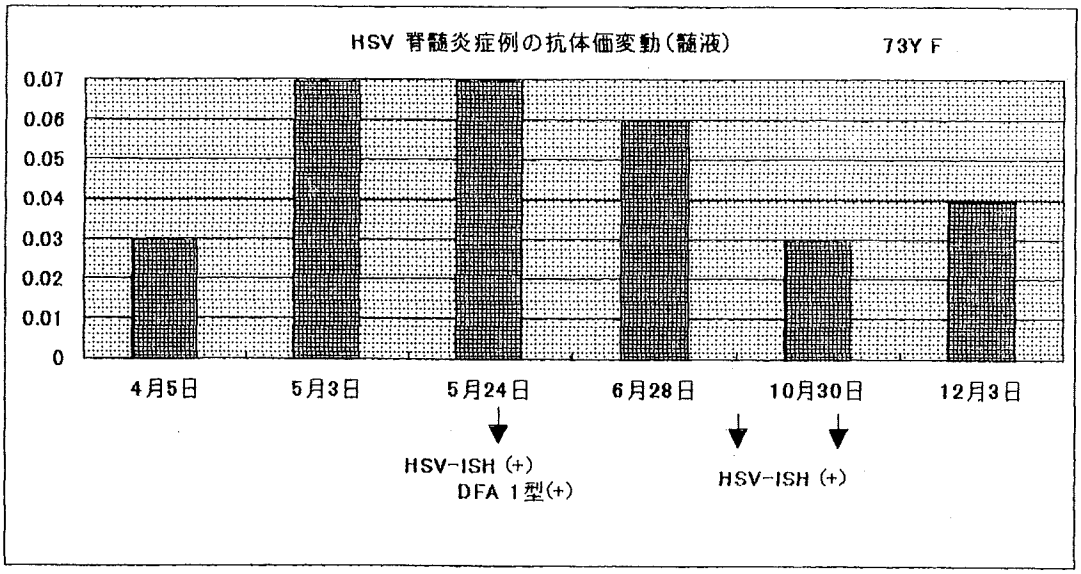
D－2　髄液を検体とした各種ＥＩＡ法によるＨＳＶ感染症の診断的意義

１）北里大検査研究センター・ウイルス　２）多根総合病院・神経内科
３）日本獣医畜産大学・公衆衛生
和山行正　１），白旗信行　２），服部憲明　２），
山口健　２），習田龍　２），本藤良　３），

［目的］　ＨＳＶ神経系感染症の診断には、髄液中の抗体を解析することが有用な一手法と考えられている。今回は、ＨＳＶ神経系感染症を疑われた症例の髄液を用いて、ＥＩＡ法による抗体の検出をグロブリンクラス別、ＩｇＧサブクラス別及び抗体親和力指数の点から解析し、その診断的意義を考察したい。

［材料と方法］　１）検体は、ＨＳＶ脊髄炎と考えられた１症例から経時的に採取した髄液と血清及びＨＳＶ抗体陽性２３症例３３検体の髄液と６症例の血清を対象とした。２）ＥＩＡ法として①グロブリンクラス別抗体は、市販キット（ヘキスト社、デンカ生研社製）を用い、常法に従った。②ＩｇＧサブクラス別抗体は、市販キットの抗原プレートを用い、ペルオキシダーゼ標識モノクローナル抗体（サザン・バイオテクノロジー社）にてＩｇＧ１及びＩｇＧ３について測定した。③抗体親和力指数は、陽性限界希釈倍数／初希釈倍数吸光度Ｘ１０００の式で求めた。　３）髄液からのウイルス抗原及びＨＳＶゲノムの検出は、モノクローナル抗体（第一化学）を用いた免疫蛍光法及びＨＳＶ特異ＤＮＡプローブを用いたｉｎ　ｓｉｔｕ　Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ法によって検出した。

［結果］　１）脊髄炎を疑われた症例では、髄液中のＩｇＭ抗体は陰性、ＩｇＧ抗体は陽性で経時的に上昇及び下降がみられ、ＩｇＧ１及びＩｇＧ３とも陽性で、親和力指数は経時的に上昇し、症状の増悪とともに再上昇した。その指数は０．０３～０．０７であった。血清中では、ＩｇＭ抗体は陰性、ＩｇＧ抗体は陽性で経時的には一定であった。抗体親和力指数は５．３～７．８を示した。また、髄液中の細胞において、ＨＳＶ抗原及びＨＳＶゲノムを検出し得た。　２）他の２３症例の髄液中のＩｇＭ抗体は全例陰性で、ＩｇＧは３２／３３で陽性、ＩｇＧ３は１０／３３で陽性であった。親和力指数は０．０３～１．９５であった。また、６症例については同時に血清についても検討し、抗体親和力指数は５．０～６．０であった。また、ＩｇＧ１及びＩｇＧ３はすべて陽性であった。



髄液中のＨＳＶ抗体価

Number	Affinity Index	HSV IgG1 C.I	HSV IgG3 C.I
1	1.95	21.1	4.60
2	0.04	1.5	0.20
3	0.05	1.9	0.05
4	0.03	3.3	0.50
5	0.04	6.8	0.50
6	0.04	6.8	0.20
7	0.03	7.7	0.20
8	0.05	17.8	15.10
9	0.04	6.1	2.50
10	0.04	2.0	1.00
11	0.04	0.1	0.09
12	0.04	1.4	0.10
13	0.04	4.2	0.08
14	0.04	6.1	0.20
15	0.03	4.1	0.05
16	0.25	17.6	4.80
17	0.09	18.6	0.30
18	0.09	11.0	0.07
19	0.05	16.5	1.60
20	0.06	11.6	0.50
21	0.08	5.1	0.03
22	0.04	6.9	1.20
23	0.58	17.3	0.40
24	0.06	6.9	0.06
25	0.19	18.2	10.20
26	0.03	11.3	0.10
27	0.03	18.5	0.10
28	0.03	7.7	0.10
29	0.59	16.0	9.80
30	0.03	5.2	0.09
31	0.03	2.8	3.60
32	0.03	4.6	0.01
33	0.05	6.8	0.06

［考察］以上の結果から臨床的に神経系感染症と疑われた症例にＨＳＶの関与が強く示唆され、さらに潜伏ＨＳＶの再活性化あるいは再感染よるものと考えられた。抗体親和力指数は、初感染、再感染あるいは再活性化の活性を判断する上で有用な手法と考える。これに上記手法での解析を組み合わせ、髄液及び血清中での動態を検索することにより、さらに詳細な診断が可能になるものと考え、検討結果を提示し問題提起としたい。

D－3　帯状疱疹を伴わないvaricella zoster meningoencephalo-myelitisの1症例

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
野口淳、鈴木康夫、下條貞友、市川陽一、飯野四郎

［緒言］Varicella zoster virus（以下VZV）は帯状疱疹の起因ウイルスであるが、同時に向神経ウイルスとしても良く知られている。clinical variantとして無疹性のzoster sine herpeteの存在が報告されており、診断にはimmunoassayもしくはDNA診断によるVZVの証明が必須となる。今回、先行する皮疹がなく、劇症型ともいえるmeningoencephalomyelitisを発症した症例を経験したので報告する。

［症例］76歳、男性。慢性関節リウマチ（プレドニゾロンおよびブシラミン内服中）と慢性C型肝炎のため当院通院中であった。[redacted]年1月39℃の発熱と項部硬直、意識障害（E3V1M6）を来たして入院となった。入院時、神経学的に所見なく、また皮疹は認められなかった。既往歴に小児期水痘および帯状疱疹なし。血算で白血球2200/μlと低値、髄液の色調はキサントクロミーでリンパ球優位の細胞増多がみられた。ウイルス抗体価は血清VZV IgGが10,240倍、髄液VZV IgGが512倍と共に高値であり、VZVによる脳・髄膜炎と診断し直ちにアシクロビルの投与を開始した。しかし下肢対麻痺と第10胸髄以下の全知覚脱失が出現したため、メチルプレドニゾロンによるパルス療法を追加した。その後、次第に意識障害は改善したが対麻痺と第10胸髄以下の全知覚脱失は固定した。頭部MRIおよび腰部MRIで脱髄巣は認められなかった。経過中の末梢血リンパ球CD4/8比は常に低値であった。

［考察］皮疹を伴わないVZVによる中枢神経合併症は極めて稀である。Mayo and Boossは皮膚症状を伴わずに神経症状を呈したVZV感染症の10症例を報告しているが、それらの神経合併症は多彩である[1)]。無疹性の原因には何らかの免疫不全が関与している可能性があり、AIDSや悪性リンパ腫での報告例がある[2,3)]。本症例は慢性関節リウマチ、慢性C型肝炎を基礎疾患にもつ高齢者であるうえ、ステロイドを長期服用していた。また、経過中の末梢血リンパ球CD4/8比が常に低値でありimmunocompromised hostであった可能性が示唆された。

［文献］

(1)Mayo, D. R. and Booss, J. :Varicella zoster associated neurologic disease without skin lesions. Arch. Neurol., 46: 313-315, 1989.
(2)Manian, F. A., Kindred, M. and Fulling, K. H. :Chronic varicella-zoster virus myelitis without cutaneous eruption in a patient with AIDS: report of a fatal case. Clinical Infectious Disease, 21: 986-988, 1995
(3)Dueland, A. N.; Devlin, M., Martin, J. R. et al. :Fatal varicella zoster virus meningoradiculitis without skin involvement. Ann. Neurol., 29: 569-572, 1991.

Table 1. 髄液所見の推移

	入院時	第1週	第3週	第6週	第10週
初圧 (cmH_2O)	18	11	11		13
終圧 (cmH_2O)	8	7	2		12
色　調	ｷｻﾝﾄｸﾛﾐｰ	ｷｻﾝﾄｸﾛﾐｰ	ｷｻﾝﾄｸﾛﾐｰ		無色透明
細胞数 / 3	420	168	52	7	55
単核球/多核球		132/36	52/0	7/0	55/0
総蛋白(mg/dl)	570	611	185	137	87
糖　(mg/dl)	55	75	77	66	43
ﾐｴﾘﾝ塩基性蛋白 (ng/ml)			282.7		
ｵﾘｺﾞｸﾛﾅｰﾙﾊﾞﾝﾄﾞ			陽性		
IgG index		1.04			

Table 2. varicella zoster virus 抗体価の推移

		第1週	第3週	第6週	第10週	第20週
血清	IgG (FA)	×10240	×1280	×640	×320	×160
	IgG (EIA)		×128	×128	×128	×68
	CF			×64	×16	<×4
髄液	IgG (FA)	×512	×256	×64	×16	
	IgM (FA)	×16	×8	×4	×4	
	IgG (EIA)		×128	×128	×128	
	CF			×16	×1	

E－1　EBウイルス感染により痙攣を呈し脳波異常が遷延した一例

筑波大学臨床医学系神経内科
○星野幸子，吉澤利弘，渡邊雅彦，玉岡　晃，庄司進一

［目的］痙攣で発症し脳波上periodic EEG complexを呈したEBウイルス脳炎について臨床経過と髄液・脳波所見の推移を比較した．

［症例］18歳　男性，[redacted]年6月23日，咽頭痛・全身倦怠感・両側肘・膝関節痛・口内炎が出現．6月28日(第6病日)近医にて，微熱・口腔内アフタ，咽頭発赤，後頚部有痛性リンパ節腫脹を指摘．6月29日(第7病日)，四肢の強直性間代性痙攣が出現し近医に入院．ジアゼパム，フェニトインの投与にて痙攣は消失し，もうろう状態も4日後には改善．入院時検査にて髄液細胞数増加（45/mm^3，単核球43：多核球2），蛋白増加（118 mg/dl），圧上昇（260mmH_2O）を認めた．アシクロビール治療を開始後，7月11日(第19病日)精査のため転院．転院時，体温37.6度，意識清明，四肢深部腱反射の亢進を認めるも，項部硬直・痙攣はなく，咽頭発赤・後頚部リンパ節腫脹あり．髄液細胞数の増加（46/mm^3，単核球45：多核球1）は持続．蛋白（43 mg/dl），圧（160mmH_2O）は正常化していた．頭部MRIにて異常を認めなかった．

転院時の7月16日の脳波(図１)にて8Hz slow α波主体の基礎律動に加えて，全誘導に３～４秒に１回，高振幅不規則徐波の群発出現が周期性にみられ，periodic EEG complex様の所見であった．過呼吸にて一層著明となった．腹部超音波では軽度の脾腫大を認めた．第19病日に検査した血清抗ＶCA-IgGは160倍，第32病日の症状軽快時には40倍に低下した．しかし，退院直前の第59病日のEEGでは，基礎律動にてperiodic EEG complexは消失したが，過呼吸で残存がみられた．退院後の9月24日・第94病日に記録した脳波(図２)では基礎律動・過呼吸ともにperiodic EEG complexは消失しほぼ正常化した．

［考案］本症例は臨床症状・血清抗ＶCA-IgG抗体価の4倍以上の変動より，痙攣により発症したEBウイルス感染に伴う脳炎と考えられた．痙攣を伴うEBウイルス脳炎の脳波所見は，従来の報告はdiffuse or focal activityなどの非特異的所見が主体である．periodic EEG complexは，ヘルペス脳炎，亜急性硬化性全脳炎などで時に認められることが知られているが，調べ得た限りでは，EBウイルス脳炎での報

Ｅ－２　　蚊アレルギー、ＮＫ細胞増加を伴い、大脳基底核に石灰化病変を認めた慢性活動性ＥＢウイルス感染症の３小児例

名古屋大学医学部小児科
○森田誠、星野　洋、田中直子、伊藤嘉規、木村　宏、柘植郁哉、森島恒雄

（症例）　慢性活動性ＥＢウイルス感染症の神経学的合併症の報告は比較的少ない。我々は頭痛や熱性痙攣などの症状を伴い、頭部ＣＴで両側の大脳基底核に石灰化病変を認めた慢性活動性ＥＢウイルス感染症の小児３例（１３歳、１２歳、９歳）を経験した。３例とも、蚊アレルギー、血清インターフェロンγ高値、末梢血中にＥＢＥＲ１陽性のナチュラルキラー細胞増加などの共通所見を認めた。

（考察）　大脳基底核に石灰化病変を起こす感染症としてサイトメガロウイルス、トキソプラズマ、ＨＩＶなどが知られているがＥＢウイルス感染による大脳基底核石灰化病変の報告はない。本症例における大脳基底核石灰化病変の成因にＥＢウイルスの直接的侵襲やウイルスの再活性化にともなうナチュラルキラー細胞の増加、サイトカインの産生などが関与している可能性が示唆された。

E－3　髄膜脳炎と汎血球減少を合併した重症アデノウイルス７型肺炎の１小児例

札幌医大小児科[1]、苫小牧市立病院小児科[2]、北海道立衛生研究所[3]
○中田修二[1]、沼田和子[2]、長田伸夫[2]、我妻嘉孝[2]、小林正樹[1]
母坪智行[1]、沼崎　啓[1]、堤　裕幸[1]、沢田春美[3]、千葉峻三[1]

【緒言】アデノウイルス7型（Ad7）感染症は、急性肺炎に脳炎、脳症、心筋炎、胃腸炎、DIC、VAHS等多彩な病態を合併することが知られている。世界的には1970年代から重症感染症を呈することが報告されてきたが、日本では1995年以前にはAd7はほとんど分離されなかった。しかし、ここ数年本ウイルスにより多彩な症状を呈する重症感染症が、日本各地から報告されるようになってきている。最近、我々は急性肺炎の経過中胸膜炎、髄膜脳炎、汎血球減少、肝障害を呈した重症Ad7感染症の小児例を経験した。

【症例】1才6ヶ月の男児。高熱が1週間続き気管支肺炎の診断にて入院。白血球8,700、CRP2.04、赤沈85mm/時であった。各種抗生剤に反応せず第11病日より血小板低下、白血球減少、第12病日より痙攣出現し徐々に意識レベルが低下した。髄液検査、頭部CTには異常が無かった。第16病日には汎血球減少を示し、左胸膜炎、タール便もみられた。骨髄検査で血球貪食像無し。経過中の他の検査所見では、血清フェリチン高値、コレステロール低値、中性脂肪高値、フィブリノーゲンやや低値、血清アルブミン低値、AST、ALT、LDH、CKの高値がみられた。サイトカインの検索は行っていない。マイコプラズマ抗体価は３回検査しているがいずれも陰性であった。脳波検査では 脳炎が疑われた。胸腔穿刺や各種対症療法にて第19病日より解熱、第21病日より意識レベル改善し、汎血球減少から徐々に回復した。頭部CTにて軽度の脳萎縮がみられ経過観察中である。胸水よりAd7が分離されたが、髄液からは分離されなかった。

【考察】アデノウイルスは主に上気道感染症、胃腸炎、結膜炎を引き起こすことが知られているが、一般的に髄膜炎や脳炎との関連は低いと考えられている。髄膜脳炎との関連が示唆されているのは血清型１、６、７、１２で、特に７型では髄膜脳炎以外に種々の重篤な病態を合併することが知られている。1995年以降日本各地で主に小児におけるAd7重症感染症の報告が増加しており、小児期の脳炎の原因の一つにAd7を考慮すべきと考える。

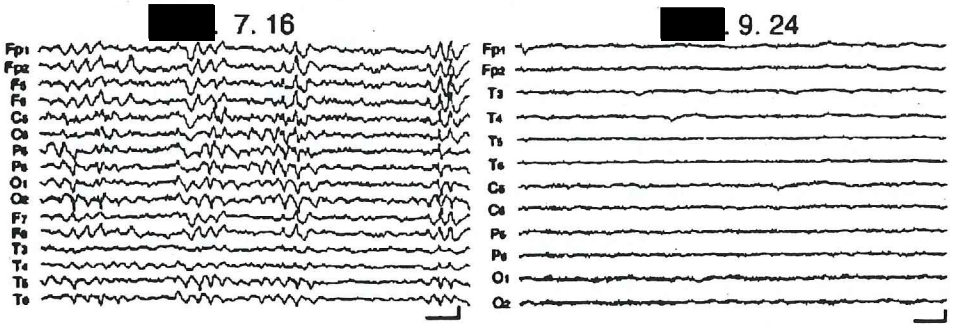
告例は，本例を含めて３例のみであった[1)2)]．各々の脳波は神経症状出現後，４日から19日で記録されており，３～５秒の周期でsynchronous periodic slow wave burstが出現していた．いずれの例にしても神経症状が比較的速やかに消失しているものの，脳波の正常化は遷延する傾向がみられた．

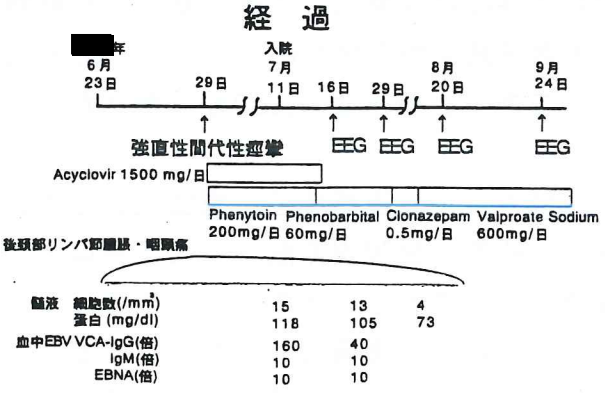
［結論］今後，痙攣で発症した脳炎で脳波上periodic EEG complexをみた場合には，EBウイルス脳炎も考慮することが重要と考えられた．

［文献］

1)Lesse S,et al : The electroencephalogram in diffuse encephalopathies. Arch Neurol Psychiatry 79 : 359-375,1958.

2)Greenberg DA, et al : Periodic EEG complexes in infectious mononucleosis encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 45 : 648-651,1982.





E－4　精神分裂病様症状と意識障害で発症し、予後良好なコクサッ キーウイルス B4 による脳炎の若年女性例

福井医科大学第二内科
平山幹生，得田彰，武藤多津郎，栗山勝

（緒言）近年、本邦において若年女性に多く発生し、精神症状で発症し、その後、意識障害、痙攣などの重篤な症状が見られるが、転帰は比較的良好な非単純ヘルペス（HSV）性ウイルス性脳炎が注目されている[1)-4)]。最近、その１症例でサイトメガロウイルスが病因ウイルスとして報告された[4)]。我々は上記の特徴を呈するコクサッキーウイルスＢ４による脳炎、心筋炎による完全房室ブロックを伴った症例を経験したので報告する。

（症例）１８歳、女性。主訴：意識障害、精神症状。既往歴、家族歴：　特記事項なし。現病歴：[redacted]年３月初旬，頭痛、感冒症状、不眠があり、３月８日，意味不明の異常言動、３月10 日感情失禁、破壊行為、拒食が見られたため、近医の精神病院に入院。その後傾眠、不隠状態、 高熱、嚥下障害、および意識障害の悪化が見られため、３月 19日 福井医科大学脳外科に入院。入院時、意識は半昏睡であるが、脳神経、運動系、感覚系等に局在性病変を示唆する所見はなく、腱反射の異常や病的反射も認めなかった。両手にmyoclonus様不随意運動がみられ，硬直性、間代性痙攣が観察された。浅呼吸（pO_2 50 mmHg, pCO_2 50 mmHg）があり、気管挿管が施行された。CTは正常，脳波では前頭優位の3-6Hz の徐波がみられたが棘波の出現は認めなかった。髄液検査：22cmH_2O, 水様透明,細胞数０／mm^3, 蛋白　23 mg/dl。検査所見ではWBC の増加（10600/mm^3），CRP +2 と炎症所見を認め、CK（6215 IU/l), LDH (1272 IU/l), GOT (118 IU/l), GPT (70 IU/l) の増加を認めたが、８日後には正常化した。その他一般検査では著変を認めなかった。経過：脳外科で脳炎として初期の治療が行われた。抗ウイルス薬としてadenine arabinoside(ara A), dexamethasone, グリセロール、フェニトインが開始された。３月２３日当科に転科した。心電図にて、完全房室ブロック（夜間の心拍数３０-４０/分）が見られたので isoproterenol, atropine を投与したが改善が認められず循環器内科と相談の上、一時的にペースメイカーを挿入した。４月初旬頃より意識障害の改善がみられ、４月中旬には、気管挿管チューブを抜管した。

血清ウイルス抗体価の変動：単純ヘルペス、帯状ヘルペス、サイトメガロ、EB、インフルエンザ、パラインフルエンザの各ウイルス中和抗体価の有意の変動は見られなかった。エンテロウイルスによる脳炎の検討も行ったが、唯一血清 コクサッキーウイルスB4のみ、有意の変動を示した。 コクサッキーウイルスB4: X16（3月２０日）、X64（６月３日）、エコー４，6, 9, 30 コクサッキーウイルスB1, B2, B3, B5, B6, コクサッキーウイルスA4, A7, A9, A16, エンテロ71のウイルス抗体価は有意な変動を示さなかった。

（考察）近年、以下の特徴を有する脳炎が注目されている[1)-4)]。報告者により、やや異なる点もあるが、共通点が多く、その臨床像をまとめると１.若い女性に多発、２.初期に異常言動、回復期に情動の変化がめだつ、３.経過中に意識障害が強く全身痙攣を伴い、気管切開を要する症例も認められ、４.末梢血白血球増多、CRP増加、５.髄液の単核球優位の細胞増多、６.脳波は徐波主体、７.画像所見は脳浮腫があるが、明確な巣所見を欠く、８.病原検索で無菌性、かつ非HSV性、９.aciclovir, ara-A, steroidなどの併用により反応することが多く、

１０．転帰は比較的良好である[1)-4)]。西村らは、急性散在性脳脊髄炎のカテゴリーに入る脳浮腫が強く起こる型と推定した[2)]。山田らは同様症例と思われる若年女性２例を報告し、１例で脳生検を行い、皮質、髄質の血管周囲に極軽度のリンパ球浸潤、皮質深部～髄質にグリオーシスを認めた[3)]。

我々の症例は髄液細胞数の増加はみられず、脳CT所見は正常であったがほぼ同様の症例と考えられた。原因ウイルスとしては抗体価の変動よりコクサッキーウイルスB4の感染が推定された。本ウイルスは中枢神経系の感染症として、新生児、小児に流行性に発生することが報告されている[5)6)]。本例では完全房室ブロックがみられたが、心筋炎に伴う可能性が考えられた。コクサッキーウイルスは新生児、小児に心筋炎をおこすことが知られているが、成人での発症は頻度が低く、また房室ブロックを併発する程の症例はまれである。最近、森らはサイトメガロウイルスによる分裂病症状で発症し、比較的予後良好な亜急性脳炎の若年女性例を報告した[4)]。症状、経過は本例と極めて類似しており、同様病態と推定されるが、原因ウイルスは異なる。これらの類似の症例は同一ウイルスによる疾患というより、原因ウイルスは異なっても患者側の類似性により同様の症状が出現する病態とも考えられる。精神科領域の報告では、精神症状は脳炎罹患による意識障害を基盤とした外因反応[1)]また、発病前の心理的、身体的ストレスによる免疫機能の低下が脳炎発症の誘因となりうることも指摘されている。このことを踏まえると、今後、さらに症例の蓄積と分析が必要であるが、ウイルス学的検索のみならず、患者の病前の性格や心理的、身体的ストレスなどの精神神経学的分析や免疫学的アプローチも重要と思われる。

（結論）近年、非ヘルペス性脳炎で意識障害が強いが予後が良好な若年女性に発症する脳炎が注目されている。その病因の一つとして コクサッキーウイルスB4が考えられた。

（文献）

1）岡幸三郎、井田能成：精神病症状で発症したウイルス性脳炎の１例。一過去２０年間の報告例との比較. 精神科治療学 7：493-499, 1992

2）西村敏樹、三木健司、小川克彦ら：無菌性、非ヘルペス性ウイルス性急性脳炎の病態ー若年女性に起こり、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群についてー（会）. 日本神経感染症研究会第２回研究集会プログラム・抄録集 22, 1997

3）山田治来、黒川勝巳、舟川格ら：著しい精神症状で発症し急激に意識障害に陥るもほぼ完全に回復した原因不明の脳炎症例（会）. 日本神経感染症研究会第２回研究集会プログラム・抄録集 23, 1997

4）森昌忠、竹島多賀夫、有賀茂ら：健常若年女性にみられたサイトメガロウイルスによる、分裂病症状で発症し比較的予後良好な亜急性脳炎. 神経内科 48：558-559, 1997

5) Heathfield KWG, Pilsworth R, Wall BJ, et al : Coxsackie B5 infections in Essex, 1965, with particular reference to the nervous system. QJ Med 144 :579-595, 1967

6) Moore M, Kaplan MH, McPhee J, et al. Epidemiologic, clinical, and laboratory features of Coxsackie B1-B5 infections in the United States, 1970-79. Public Health Rep 99 : 515-522, 1984

F－1　小児急性壊死性脳症類似の1成人例

久留米大学第1内科[1)]・柳川リハビリテーション病院[2)]
飯島浩之[1)]・藤本　浩[1)]・楠原智彦[2)]，綾部光芳[1)]・日野英忠[1)]
庄司紘史[1)]

【緒言】

主に本邦など東アジア地域において，両側視床を含む特定領域に，壊死性または浮腫性病変を左右対称性に生じる原因不明の脳症が報告されており，水口ら[1)]はこれらを小児急性壊死性脳症として一疾患概念にまとめた．本症は1歳前後の乳児または幼児にみられ，成人例は現在のところ報告されていない．今回我々が経験した症例は，髄液細胞増多より脳炎と診断したが，臨床像および画像所見は本症との類似点が多く，ここでは両者の関連について検討する．

【症例】

27歳男性．既往歴および家族歴に特記すべきことなし．[redacted]年2月19日38℃の発熱が出現し市販の感冒薬を服用した．翌日体温は40℃に上昇し，顔面および右上肢の痙攣が出現，さらに22日意識障害が出現したため当大入院となった．一般理学的には特記すべき所見はなかったが，意識レベルはJCS300，四肢は痙直し，著明な頻拍，過呼吸，体温上昇，発汗を伴う全身性強直性痙攣発作が頻発した．入院直後よりaciclovir1500mg／day投与を10日間，ステロイドパルス療法（methylprednisolone1000mg/day×3days）を2クール施行したが無効であった．4月25日より徐々に意識は回復したが，不全外眼筋麻痺，仮性球麻痺，痙性四肢麻痺（除脳硬直肢位）および痙攣発作が残存した．

経過中の一般検査では，薬剤性と考えられる軽度の肝機能障害を認め，血清乳酸，ピルビン酸，アンモニア値は正常範囲内であった．第3病日の髄液検査では細胞増多（1057／mm^3，単核球優位）および蛋白上昇（80mg/dl）を認めた．主要な血清ウイルス抗体価の推移を（表1）に示す．除脳硬直や痙攣発作のため腰椎穿刺は極めて困難で，髄液におけるウイルス学的検索は実施できなかった．回復期の脳波ではびまん性徐波を認め，ABRは正常であった．

画像所見を（図1）に示す．入院時，両側視床は左右対称性にCTで低吸収，MRIでT1WI低信号，T2WI高信号を示した（A）．第72病日のMRIでは，両側大脳白質の左右対称性病変（B）および橋の点状病変（C）を新たに認めた．

【考察】

本例は急性発症，発熱，高度の意識障害，痙攣，除脳硬直が出現し，予後不良の転帰を示した劇症型の脳炎であり，臨床像の点では急性壊死性脳症との相違点は見られなかった．

画像所見について検討すると，一般に両側対称性脳病変は脳症の特徴とされており，脳炎では稀である．過去の報告では，視床を含む領域にほぼ左右両側性に病変を有する日本脳炎例が報告されているが[2)]，本例とは季節的に異なる．急性散在性脳脊髄炎および神経ベーチェット病でも視床を含む両側性病変を認めることはあるが，左右非対称性であり，特に後者とは臨床像が異なる．

急性壊死性脳症のCT，MRIにおける病変は，視床，大脳白質，橋，小脳に左右対称性に分布し，それ以外の部位に病変はみられないとされている[1)]．さらに各病変はMRI上T1WI低信号，T2WI高信号を示し，特に視床では壊死性，出血性変化を伴い，剖検脳における組織病理学的変化（視床で壊死，他部位では脱髄）に一致するという[1)]．本例と急性壊死性脳症のMRI像の比較では，本例では視床病変がやや小さく出血性変化に乏しい点が異なるが，それ以外の所見は極めて類似していた．

急性壊死性脳症では約半数にインフルエンザウイルス感染との関連が指摘されている[1)]．本例では十分な検索が出来なかったが，流行期とほぼ一致することからインフルエンザウイルス感染の関与は否定できない．インフルエンザウイルスは，感染性脳炎および脳症の

両方に関与し，その病像は多様性に富むことが知られているが，脳炎と急性壊死性脳症の両者の特徴を具有する本例は，このようなウイルスの中枢神経に対する発病機転の多様性を，同一個体内で発揮している点が興味深い．

【文献】

1）水口　雅：小児急性壊死性脳症．小児内科28：1125-1129，1996
2）Syoji H, et al : Japanese encephalitis in the Kurume region of Japan : CT and MRI findings . J Neurol 236 : 255-259, 1989

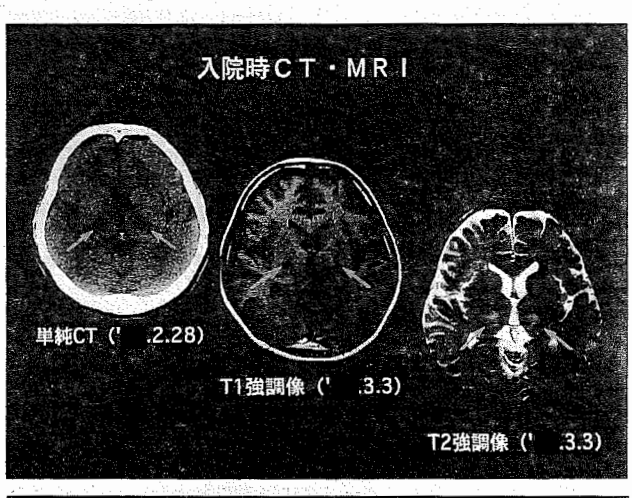
表1　　ウイルス学的検査

(血清ウイルス抗体価)		2/28	4/28	5/9	5/29
influenza A(CF)		8X	4X		
(HI)	H1N1	<32X		<32X	
(〃)	H3N2	128X		256X	
influenza B(CF)		4X	<4X		
(HI)		512X		512X	
JE	(CF)	<4X		<4X	
HSV	(〃)	<4X	<4X		
HHV6 IgM	(FA)	<10X			
HHV6 IgG	(〃)	80X			
EB VCA IgM	(〃)	<10X			
EB VCA IgG	(〃)	160X			
CMV	(CF)	32X		128X	64X

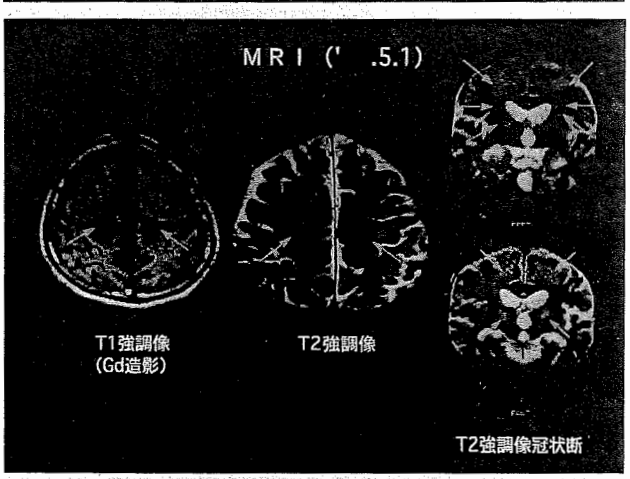
＊髄液　influenza A,B　PCR（－）

図1　CT・MRI

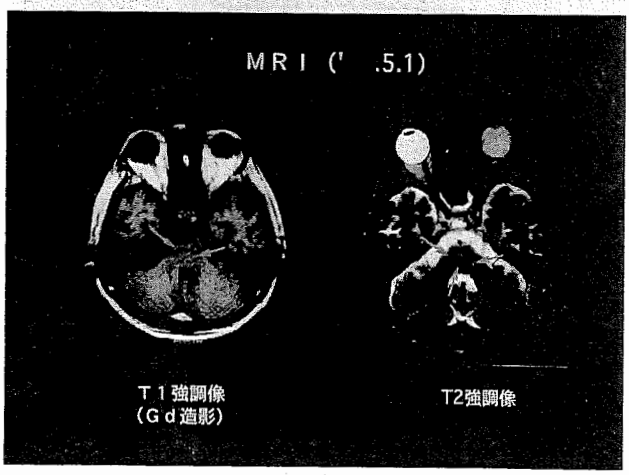
(A)


入院時CT・MRI
単純CT (' .2.28)
T1強調像 (' .3.3)
T2強調像 (' .3.3)

(B)


MRI (' .5.1)
T1強調像
(Gd造影)
T2強調像
T2強調像冠状断

(C)


MRI (' .5.1)
T1強調像
(Gd造影)
T2強調像

F－2

失見当識と左半側空間失認で発症し，血中および髄液抗パラインフルエンザ 3 型ウイルス抗体価強陽性を認めた脳炎の一例

１）美唄労災病院神経内科，２）北海道大学医学部神経内科
及川欧１），伊藤和則１），田代邦雄２）

１）目的

成人におけるパラインフルエンザ 3 型ウイルス感染と脳炎との関連について再考する機会となった症例を経験したので，若干の考察を加えて報告する．

２）症例提示と入院までの経過

74 歳，男性．[redacted]年 6 月 21 日に感冒様症状が出現し，37 度台の発熱が続いたが放置した．6 月 24 日，食欲不振と歩行時ふらつきが出現し，意識はあるが妻の呼びかけに反応を示さなくなった．6 月 26 日に当院内科を受診したが，落ちつきがなく，自分がどこにいるのかわからなくボーッとした様子を示したため，当科を紹介された．神経学的に失見当識と左半側空間失認を認め，髄膜刺激症状と知覚過敏反応を呈したため，精査加療目的にて即日入院とした．既往歴としては，30 代の頃に髄膜炎がある．

３）入院後の経過

入院後不穏状態となり，一時抑制帯と鎮静剤を用いることもあった．一般血液検査で WBC 上昇．血液像，T cell（%），B cell（%），CD4 と CD8 は正常内．髄液検査で細胞数↑185／mm3（単核球 538／3，多核球 16／3），蛋白↑246mg／dl，糖正常であり，IgG index と Q Alb は異常値を示し，ウイルス性脳炎が疑われた．髄液一般細菌・抗酸菌培養で異常なし．脳 MRI では頭頂～後頭葉に脳炎を示唆する軽度の所見があり，脳波では明らかな異常所見を認めなかったが，痙攣予防のためバルプロ酸ナトリウムを開始．ヘルペス脳炎は否定できず，アシクロビル点滴を 10 日間施行したが，数日で意識清明になった．

血清／髄液抗体価を見ると，HSV-2（NT 法）は一貫して 4 倍／－であったが，HSV-1（NT 法）は 128 倍／4 倍（アシクロビル開始前，6 月 27 日）から 32 倍／－（アシクロビル開始後，7 月 3 日）に減少．また，抗パラインフルエンザ 3 型ウイルス抗体価（HI 法）は 4096 倍／64 倍と高く，入院中は同高値のまま経過．しかし，全身状態は改善し，一般血液・髄液検査もほぼ正常化したため，7 月 18 日に退院．

現在外来通院中だが，9 月 11 日の検査で IgG index と Q Alb が正常化しており，血清抗 HSV-1 抗体（NT 法）64 倍，抗 HSV-2 抗体（NT 法）16 倍（髄液抗体価は測定せず）．血清／髄液抗パラインフルエンザ 3 型ウイルス抗体価

（HI法）は，2048倍／8倍と，依然として高値を示している．

4）考察

本例では，症状と脳MRIの炎症所見が頭頂～後頭葉中心であり，脳波の所見も乏しいが，ヘルペス脳炎は否定できない．また，抗HSV-1抗体価が入院当初に血清／髄液で128倍／4倍であり，アシクロビル投与数日で意識清明となった点から，HSV-1と脳炎との直接的な関連も否定できない．

パラインフルエンザ3型ウイルスが直接的に脳炎を引き起こした可能性については，入院時に呼吸器症状がほとんど認められず，喀痰や髄液の培養やPCRを施行していないので現在のところ証明はできない．

しかし，パラインフルエンザウイルス3型ウイルス感染後に脳炎を発症した幼小児例は少ないが報告されており，免疫不全状態にあって同発症をした成人例も存在する．パラインフルエンザ3型ウイルス抗体価は他のウイルス感染に伴って上昇することもあるが，本例の70代という年齢を考えても，免疫不全状態にないのに血清抗体価が4096倍まで上昇する症例はあまり聞かない．本症例では，EBV，CMV，VZVなどのヘルペス属，インフルエンザウイルスと他のパラインフルエンザウイルスの抗体価も調べたが，入院時に正常内の軽度上昇か陰性であり，経過中の変動についても特記すべきことはない．

5）結語

本症例では，入院時高値だった抗パラインフルエンザウイルス3型ウイルス抗体価が，全身状態が改善してIgG indexとQAlbが正常化してからも高値で推移している点が特徴的であり，今後も詳細な検討が肝要である．

F－3　髄液からのJCウイルス調節領域の増幅：簡便で確実なPML診断法

東京大学医科学研究所ウイルス感染研究部
余郷　嘉明、杉本　智恵

[目的]　進行性多巣性白質脳症(PML）の病因ウイルスとして知られるJCウイルス（JCV）は広くヒト集団に蔓延している。大部分のヒトは子供の時にJCVに感染するが、その際特に目立った症状は現れない。体内に進入したJCVは免疫反応によって完全には除去されず、腎組織に生涯寄生する。成人においては、腎内JCVは顕著に増殖し、仔ウイルスは尿中に排泄される。健常人の腎や尿に存在するJCVは原型調節領域を持つ。一方、PML患者の脳に存在するJCVは、原型調節領域から欠失と重複により作られたPML型調節領域を持つ。

最近、PCR法を用いて髄液（CSF）からJCV·DNAを増幅する方法が、PMLの簡便な診断法として注目されている。しかし、報告されているPCR法においてはウイルス蛋白遺伝子内の配列を増幅するため、髄液内のJCVが原型調節領域を持つのか、PML型調節領域を持つのか不明である。今回我々は、CSFからJCVの調節領域を効率よく増幅するPCR法を確立し、この方法がPML診断に有用であることを確認したので報告する。

[方法]　JCV·DNA：世界各地からクローニングされた7亜型（MY, CY, SC, B1, EU, Af1, Af2）を検出感度の測定に用いた。

髄液と脳組織：臨床経過と画像診断でPMLが強く示唆された患者5名（症例1－5）からCSFを採取した。症例2-5からは脳組織（剖検または生検）も採取した。免疫不全を伴わない患者から採取された保存CSF（80症例）を対照として用いた。

DNA抽出：CSFからのDNA抽出ースマイテストEX-R&D（住友金属）を用い、100μlのCSFから抽出した。脳組織からのDNA抽出ープロテイネースK消化とフェノール抽出により行った。

調節領域の増幅：CSFからの増幅にはnested·PCRを、脳からの増幅には通常のPCRを用いた。

塩基配列の決定：増幅断片をクローニングし、得られたクローンを制限酵素解析でグループに分け、各グループの代表をシークエンシングした。

[結果]　1）Af1を除くJCV亜型（MY, CY, SC, B1, EU, Af2）の検出限界は1から3コピーであった。Af1の検出限界は10コピーであった。

2）PMLが強く示唆された5名患者（症例1～5）のCSFから調節領域が増幅されたが、免疫不全を伴わない患者80名のCSFからは増幅されなかった。

3）症例1～5のCSFから検出された調節領域はPML型であった。増幅された調節領域と同じ構造のものは過去に報告されていなかった。

4）症例2-5の脳組織からPML型調節領域が増幅された。脳由来の調節領域の塩基配列

は同じ患者のCSFの調節領域と一致した。

[考察] CSFを用いて確実なPML診断を行う系を確立した。この系は以下の特徴を有する。

1) ほとんど全てのJCV·DNA亜型を最高の感度で検出できる。

2) 増幅断片の塩基配列を解析することより、JCV·DNAが原型かPML型かが分かる。

3) PML型調節領域は各患者にユニークである。言い換えれば、PML型調節領域は患者毎に異なる。従って、増幅された調節領域の塩基配列を決定することによって、増幅がコンタミによる可能性を排除できる。

但し、症状の進行が遅い、非典型的なPML患者のCSFからはJCV·DNAが検出できない可能性は考えられる。

[文献]

1) Iida, T., Kitamura, T., Guo, J., et al. Origin of JC virus variants associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 5062-5065,1993.

2) Kitamura, T., Aso, Y., Kuniyoshi, N., et al. High incidence of urinary JC virus excretion in nonimmunosuppressed older patients. J. Infect. Dis. 161: 1128-1133, 1990.

3) Padgett, B. L., Walker, D. L.: New human papovaviruses. Prog. Med. Virol., 22: 1-35, 1976.

4) Sugimoto, C., K,itamura, T., et al. Typing of urinary JC virus DNA offers a novel means of tracing human migrations. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:9191-9196, 1997.

5) Sugimoto, C., Ito, D., Tanaka, H., et al. Amplification of JC virus regulatory DNA sequences from cerebrospinal fluid: diagnostic value for progressive multifocal leukoencephalopathy. Arch. Virol. in press, 1998.

6) Yogo, Y., Kitamura, T., Sugimoto, C., et al. Isolation of a possible archetypal JC virus DNA sequence from non-immunocompromised individuals. J. Virol. 64: 3139-3143, 1990.

本研究は国立西多賀療養所神経内科、東北大神経内科、慶応大神経内科、九大脳研神経内科、大阪赤十字神経内科、千葉大神経内科、北大第二病理、順天堂大脳神経内科との共同研究である。

F－4　1 H-MRSにてNAAの減少がみられたCreutzfeldt-Jakob病の2例

山口大学　神経内科
川井元晴，古賀道明，多田由紀子，福迫俊弘，野垣　宏，森松光紀

[目　的]

Creutzfeldt-Jakob病(CJD)のproton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) 所見の報告は少なく，その臨床応用について検討した．

[症　例]

症例1：46歳，男性．主訴：複視，歩行時のふらつき．

現病歴：[redacted]年3月頃複視が出現．4月頃全身のピクツキ出現，5月には歩行時のふらつき，霧視が出現し5月11日入院．家族歴なし．入院時 Japan Coma Scale (JCS)1程度の軽度の意識障害あり．眼球運動は正常であったが単眼性の複視がみられた．筋トーヌス正常．腱反射は全般的に低下し，病的反射はなかった．小脳失調がみられた．全身にミオキミア様不随意運動がみられた．髄液検査正常．頭部MRIでは大脳深部白質にラクナ梗塞がみられた．脳波では右中心部優位に徐波混入．発症3.5カ月後頃よりミオクローヌスが出現した．脳波では周期性同期性放電 (PSD)が観察された．その後失外套状態に移行し，[redacted]年12月17日死亡．剖検は得られなかった．

症例2：63歳，女性．主訴：意識障害，歩行時のふらつき．

現病歴：[redacted]年5月20日頃ふらつき感，左上肢の不随意運動が出現，次第に歩行困難となった．6月末頃右上肢にも不随意運動出現，日常生活動作が困難となり，[redacted]年7月3日入院．家族歴なし．入院時JCS1-2と軽度の意識障害あり．水平方向の眼球運動制限が軽度みられた．項部硬直なし．左側優位の筋強剛，ミオクローヌス・ジストニア様不随意運動がみられた．腱反射は正常からやや低下し，病的反射はなかった．髄液中neuron specific enolase (NSE)が70ng/mlと高値であった．髄液中抗HSV抗体，HSV PCRはいずれも陰性．頭部MRIではT1・T2強調像にて基底核の軽度高信号がみられ，脳波上右中心部から頭頂部優位にPSDがみられた．入院後まもなく失外套状態となり[redacted]年8月29日死亡．剖検時脳重量940gで前頭葉～頭頂葉優位に脳萎縮が著明であった．詳細は現在解析中である．

[結　果]

症例1では発症3ヶ月後と6ヶ月後に^{1}H-MRSを施行し，側頭頭頂葉にて早期

よりNAA(N-acetylaspartate)の減少がみられた．症例2では発症7ヶ月後に^{1}H-MRSを施行し前頭葉，基底核，小脳でのNAAの減少がみられた．また基底核，小脳では乳酸と思われるピークもみられた．

[考察および結論]

^{1}H-MRSでは神経細胞にのみ含まれるとされるNAAの測定が可能で，その減少は神経細胞脱落を反映していると思われる．Bruhnら[1]は，発症7カ月後のCJDの^{1}H-MRSを施行し，NAAの減少を報告している．またGrahamら[2]は，発症3カ月後の見当識障害の軽度な時期には明らかなNAAの減少は見られなかったと報告している．我々の症例1では臨床上ミオクローヌスの出現していない比較的早期からNAAの減少がみられ，発症後6カ月では明らかな減少がみられた．また症例2においても発症後7カ月にてNAAの減少がみられた．これは，病期の進行とともに神経細胞が脱落・減少するCJDの臨床像とよく一致すると思われ，^{1}H-MRSはCJDの病像の評価に有用であることが示唆された．一方，NAAはアルツハイマー病やAIDS脳症，脳梗塞，多発性硬化症，ハンチントン病など数多くの疾患で減少することが報告されており，現在のところ疾患特異性はみられない．^{1}H-MRSのみではCJDを診断することはできないが，症例2で早期より高値であった髄液中のNSEなど他の検査所見と組み合わせることにより，早期診断にも役立つ可能性が考えられた．

[文　献]

1) Bruhn H, Weber T and Thorwirth V et al. : In-vivo monitoring of neuronal loss in Creutzfeldt-Jakob disease by proton magnetic resonance spectroscopy. Lancet 337 : 1610-1611, 1991

2) Graham, G. D., Petroff, O. A., Blamire, A. M. et al. : Proton magnetic resonance spectroscopy in Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 43 : 2065-2068, 1993

G－1

サイトカインによる多核巨細胞の形成

奈良県立医科大学 神経内科
錫村明生、田丸 司、吉川民香、高柳哲也

［緒言］ＨＩＶ脳症をはじめとするウイルス性疾患や結核性疾患など中枢神経系の種々の感染症において多核巨細胞の出現を認める。これらは細胞の形態学的特徴からミクログリアまたはマクロファージ系の細胞と考えられているが、その発生機序は不明である。今回、分離培養ミクログリアを用いて、多核巨細胞の形成におけるサイトカインの役割を検討した。

［方法］C57BL/6 新生仔マウスより作成したグリア細胞の一次混合培養より型のごとくミクログリアを分離、種々の組み合わせのサイトカイン刺激下で 3－5 日間培養した。同時にこれらの培養条件下でのミクログリアの増殖能を既報の BrdU の取り込みにより測定した。使用したサイトカインは IL-1、IL-4、IL-6、IL-12、IL-13、TNFα、IFNγ、GM-CSF、M-CSF で、それぞれ 1-100 U/ml の最終濃度で刺激した。また、一部の実験では 2 種のサイトカインを同時に加えその効果を検討した。

［結果］ 細胞増殖性に働くサイトカイン（M-CSF、GM-CSF、IL-4)単独では多核巨細胞の形成はみられず、活性化または接着性を亢進させるサイトカイン（IFNγ、TNFα、IL-1、IL-4、IL-13)でも同様であった。しかしながらこれらの組み合わせにより 5-10 個の核をもつ多核巨細胞の形成がみられた。もっとも有効な刺激は増殖性に働くサイトカイン（M-CSF や GM-CSF と IL-13 の組み合わせで、３－４日目に急速に多核巨細胞の形成がみられた。これらの細胞には必ずしも BrdU の取り込みは認められず、増殖は伴っていなかった。

［考察］ 多核巨細胞の形成には細胞の接着、ウイルス等による細胞膜の破壊が必要と考えられていたが、Ｔ細胞およびアストロサイト由来のサイトカインのみでも多核巨細胞が形成されることが示された。HIV 脳症で多核巨細胞が認められるが、HIV 感染で 2 型 helper T (Th2)細胞が優位になっていることから、Th2 サイトカインである IL-13 がミクログリアの多核巨細胞化を誘導している可能性が推測された。

［結論］ サイトカインがミクログリアの多核巨細胞化を誘導し、IL-13 が中心的役割を担うと考えられた。

G－2　マクロファージにおけるTheilerウイルス（TV）の感染・増殖に関与するウイルス遺伝子の検索

金沢医科大学脳神経外科、同微生物学*

山本治郎、高田　久、小渕正次*、飯塚秀明、大原義朗*

〔目 的〕TVの慢性亜群は、マウスの脊髄に持続感染し、一次性脱髄を起すが、その機序は明らかにされていない。しかし、脱髄病変に存在するマクロファージにウイルス抗原が見られることなどから、感染マクロファージが脱髄発症に重要であることが強く示唆されている。昨年、我々は、マクロファージ様細胞株J774-1 において、慢性亜群のDA株は増殖するものの、急性亜群のGDVII株は増殖しないことを報告し、このことが、DA株のみが持続感染に移行しうる要因の一つではないかと考えた。今回、DA株のどの遺伝子領域がマクロファージにおける増殖に関与しているのかを調べるために、両株間のキメラウイルスおよび変異ウイルスを作成し、J774-1 細胞における増殖を検討した。

〔方 法〕キメラおよび変異ウイルスの作製：DA株感染性cDNAの一部をGDVII株の相対するcDNA断片で置き換えたリコンビナントcDNAを構築し、転写産物をBHK細胞にトランスフェクトし、キメラウイルスを得た。またpoint-directed mutagenesisの技法を用いて、点変異cDNAを作製し、同様に転写産物より点変異ウイルスを得た。

ウイルスの増殖：J774-1 細胞にキメラウイルスおよび変異ウイルスをm.o.i. 10 で感染させ、6、12 時間後に上清および細胞内ウイルス感染価をプラック法にて測定した。

ウイルス蛋白の解析：ウイルスをJ774-1 細胞に感染させ3、6、9時間後に^{35}S-メチオニンでパルスラベルして、SDS-PAGEにより解析した。

ウイルスRNAの解析：ウイルス感染J774-1 細胞から、感染3、9時間後に全RNAを回収し、RNase protection assay（RPA）を行い、ウイルスRNA量を解析した。

〔結 果・考 察〕3'末端からカプシド蛋白翻訳領域までを組み換えたキメラウイルスでは増殖がみられ、5'非翻訳領域からカプシド蛋白翻訳領域までを組み換えたキメラウイルスでは増殖がみられなかった。しかし5'非翻訳領域のみを組み換えたキメラウイルスでは、増殖が見られたことから、5'非翻訳領域とカプシド蛋白翻訳領域の間に存在するL領域がJ774-1 細胞におけるTVの増殖を規定する部位と推定された。そこでL領域をGDVIIの遺伝子で置き換えたキメラウイルスGDVIIL/DAFSSCおよびDA株の開始コドンの次のAUG(1079np)をACGに点変異させた変異ウイルスDAL*-1 を作製し、それぞれの増殖曲線を検討したところ、両ウイルスで全く増殖が

見られなかった。1079npのAUGはout-of-frameであり、ここからL*という蛋白が合成される。さらにこのAUGは慢性亜群にのみ存在し、急性亜群には存在しないことが知られている。すなわちJ774-1細胞におけるウイルスの増殖には、DA株のL領域そしてその中でもL*蛋白の合成が必要であることが強く示唆された。

さらにSDS-PAGEおよびRPAで、ウイルス蛋白の合成およびウイルスRNAの複製を検討したところ、DA株では経時的にウイルス蛋白量・RNA量が増加するものの、L*蛋白が合成できないDAL*-1ウイルスでは全く増加は認められなかった。すなわちDAL*-1ウイルスのJ774-1細胞における増殖抑制はウイルスRNAの複製の段階で起こっているものと考えられた。

〔結 論〕DA株のL*蛋白の合成がマクロファージにおけるTVの増殖に重要であると考えられた。

文献

1. Obuchi M, Ohara Y, Takegami T, Murayama T, Takada H, Iizuka, H. 1997. Theiler's murine encephalomyelitis virus subgroup strain-specific infection in a murine macrophage-like cell line. J. Virol. 71: 729-733.
2. Obuchi M, Ohara Y. 1998. Theiler's murine encephalomyelitis virus and mechanisms of its persistence. Neuropathol. 18: 13-18.
3. Takata H, Obuchi M, Yamamoto J, Odagiri T, Roos RP, Iizuka H, Ohara Y. 1998. L* protein of the DA strain of Theiler's murine encephalomyelitis virus is important for virus growth in a murine macrophage-like cell line. J. Virol., in press.

G－3　無菌性髄膜炎後に発症した急性散在性脳脊髄炎の特徴

福岡大学医学部内科・健康管理科　同1内科*　同2内科**
○堀　智彦、坪井義夫、高橋三津雄、山田達夫、別府まどか*、
山本文夫**

［目的］急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis、以下ADEM）は、急性におこる中枢の炎症性脱髄性疾患であり、ウイルス感染後、あるいはワクチン接種後などに自己免疫機序でおこる疾患と推測されている。今回、我々は無菌性髄膜炎を先行感染としたADEMの2症例の特徴をまとめ報告する。

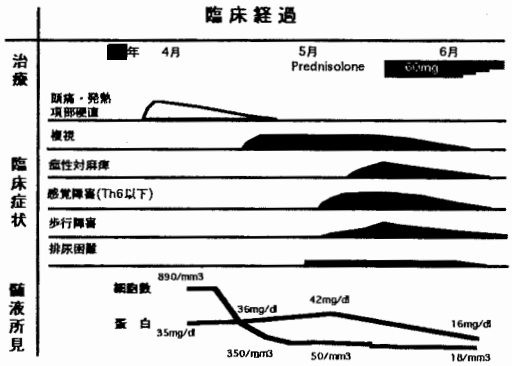
［症例］症例1は、20歳の男性で[redacted]年3月末より後頭部痛、4月初旬より38度台の発熱が出現し、近医に入院。嘔気、嘔吐はなかったが腰椎穿刺で細胞数300/mm^3、蛋白54mg/dl、糖46mg/dlの所見から無菌性髄膜炎の診断で補液のみの加療を行っていた。頭痛、発熱が改善したが4月20日頃には複視が出現し、その後胸部以下の感覚鈍麻、下肢の脱力と歩行障害を認めた。これらは徐々に増悪し、5月16日には歩行不能となり、排尿困難も出現した。5月16日当院に転院時、神経学的所見は両側末梢性顔面神経麻痺、両側性外転神経麻痺、左上肢遠位部筋力低下と左下肢痙性麻痺、両側深部腱反射亢進とBabinski徴候陽性、Th5、L1にレベルを有する感覚障害と深部感覚低下、排尿開始遅延を認めた。MRIでは頚髄は全体的に腫脹しており第2-6頚椎レベル、第7-8胸椎レベルの髄内に、T2強調画像で高信号、Gd-DTPAにて造影効果がみられる散在性病変がみられた。症例2は、17歳の女性で[redacted]年7月25日より嘔気、嘔吐、下痢、39度台の発熱に続き頭痛が出現した。これらの症状が持続するため28日に近医受診し、項部硬直がみられたため髄膜炎疑いにて入院した。7月29日当科受診し髄液検査にて、細胞数487/mm^3、蛋白151mg/dl、糖52mg/dlの所見より無菌性髄膜炎が疑われた。8月初旬には発熱、頭痛は改善したが新たに幻視、水平方向注視性眼振、左上肢近位部筋力低下、両側深部腱反射低下が出現した。MRIでは頚椎第1レベルの髄内にT2強調画像でスリット状に高信号がみられ、橋から延髄部にもT2強調画像で高信号、Gd-

DTPAにて一部造影効果がみられる散在性病変がみられた。２症例共、ステロイド治療にて神経症状は速やかに改善を認めた。

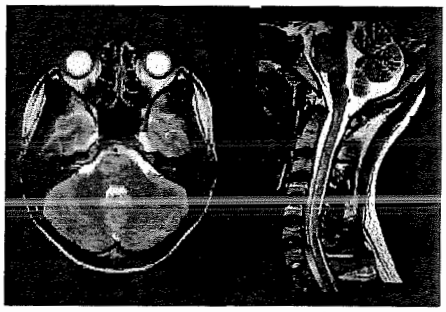
［**結果・考察**］２症例共に髄液所見がほぼ改善し、それに伴い頭痛、発熱も改善したころより、一連の神経症状が出現したという二峰性の経過、および脳脊髄に散在性病変がみられたことなどから無菌性髄膜炎を先行感染としたADEMと思われた[1)]。神経症状は無菌性髄膜炎発症より2週、4週後に出現しており脳幹部症状と脊髄症状を呈した点で共通している。また神経症状の発現に関わらず髄液所見はいっかんして改善傾向にあった。ステロイド投与開始時より神経症状の増悪は認めず、2症例共に後遺症を残さずに改善した。

［**結論**］髄膜炎の経過中に神経症状が出現した時にウイルス性脳炎との鑑別が必要となるが、MRI、髄液所見、経過などから鑑別は可能であり、早期のステロイド投与はその期間を短縮できる可能性があると思われる。

症例１

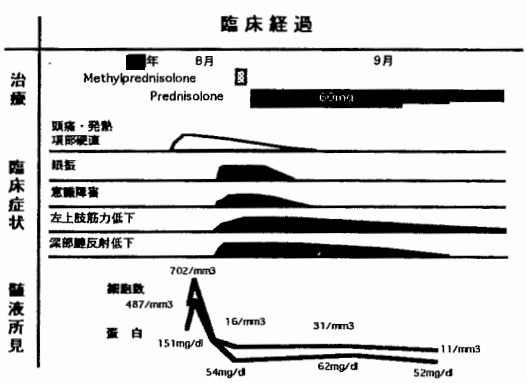


頸髄MRI
Gd-DTPA



頸髄MRI
T2強調画像

症例２



頭部MRI
T2強調画像

頸髄MRI
T2強調画像

［**文献**］1) Robert P.Lisak : Immune-mediated parainfectious encephalomyelitis. Handbook of Neurovirology Mckendall stroop : 173-186

G－4　免疫グロブリン大量療法が奏効した急性散在性脳脊髄の４例

山口大学小児科
西河美希、市山高志、林　　隆、古川　漸

［目的］急性散在性脳脊髄炎（ADEM）に対し、免疫グロブリン大量療法の有用性が示唆されたので報告する。

［方法］対象は臨床症状、頭部MRI所見からADEMと診断した４名（症例１：５才女児、症例２：５才女児、症例３：２才男児、症例４：５才男児）。方法は、ヒト免疫グロブリン製剤400mg/kg/日を５日間点滴静注した。

［結果］４症例とも免疫グロブリン大量療法後すみやかに症状が改善した（表１）。投与中に明らかな副作用はなかった。MRI所見も治療後の比較的早期に改善がみられた（図１：症例１、A；10病日、B；26病日）。

表１．免疫グロブリン大量療法を行ったADEM症例のまとめ

	症例１	症例２	症例３	症例４
治療開始日	10病日	51病日	５病日	７病日
先行感染	アデノウイルス	不明	ムンプス	インフルエンザ
症状	発熱	発熱	発熱	発熱
	嘔吐	嘔吐	嘔吐	嘔吐
	歩行障害	項部硬直	意識障害	運動失調
	意識障害	関節痛	項部硬直	企図振戦
	項部硬直			構音障害
	企図振戦			
症状消失日	28病日	61病日	11病日	16病日

［考察］免疫グロブリン大量療法はギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎などの脱髄性疾患で有効例が報告されており[1)－3)]、最近では多発性硬化症、ADEMでの有効例の報告もみられる[4)－5)]。免疫グロブリンの作用機序は解明されていないが、報告例では、先行感染の原因ウイルスなどの病原体やその毒素に対する中和作用、ミエリンに対する自己抗体のネガテイブフィードバックによる産生抑制、静注された免疫グロブリンが網内系細胞のFcレセプターを占拠することにより、自己抗体ミエリン複合体の貪

食を阻止するなどが推測されている。

ADEMでは従来からステロイド剤が有効とされているが、今回の検討で免疫グロブリン大量療法も有効だった。また、印象として免疫グロブリン大量療法はステロイド治療よりも症状消失までの期間が短縮できるのではないかと考えた。

［結論］免疫グロブリン大量療法が奏効したADEMの2例を報告した。ADEMにはステロイドが有効とされているが、免疫グロブリン大量療法も有効であると考えた。

［文献］

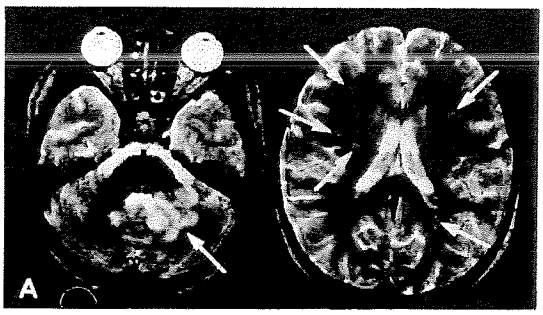
1) Notarangelo LD, Duse M, Tiberti S, et al: Intravenous immunoglobulin in two children with Guillain-Barre syndrome. Eur J Pediatr 152: 372-374,1993.

2) Sousldan SA, Dalakas MC: Treatment of autoimmune neuromuscular diseases with high-dose intravenous immune globulin. Pediatr Res 33: S95-S100,1993.

3) Cornblath DR, Chaudhry V, Griffin JW, et al: Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. Ann Neurol 30: 104-106,1992.

4) Hahn JS, Siegler DJ, Enzmann D: Intravenous gammaglobulin therapy in recurrent acute disseminated encephalomyelitis. Neurology 46: 1173-1174,1996.

5) Klelman M, Brunquell P: Acute disseminated encephalomyelitis. J Child Neurol 10: 481-483,1995.



H－1

A群溶連菌感染とFisher症候群

獨協医科大学神経内科
結城伸泰、平田幸一

[緒言]

Guillain-Barré症候群（GBS）の主要な先行感染病原体として、急性下痢症の起因菌 *Campylobacter jejuni* が知られているが、GBSの亜型Fisher症候群（FS）における主要な感染因子は同定されていない。われわれは、1994年2月に急性扁桃炎後にFSを発症した患者を経験し、その咽頭からA群溶連菌を分離した。A群溶連菌感染後にリウマチ熱や急性糸球体腎炎など自己免疫疾患が発症することも鑑み、A群溶連菌がFSの主要な感染病原体であるという作業仮説を立てて検討した。

[対象・方法]

抗溶連菌抗体　抗ストレプトリジンO抗体（ASO）、抗ストレプトキナーゼ抗体（ASK）、抗連鎖球菌多糖体抗体（ASP）を市販のキットを用いて測定した。Prospective seriesにおいては、それらに加えて、抗デオキシリボヌクレアーゼB抗体（ADN-B）も測定した。

患者血清

1）Retrospective series：1994年2月から1996年11月までに抗ガングリオシド抗体測定を依頼された患者のうちFS 35例、GBS 64例、脊髄小脳変性症30例、運動ニューロン疾患30例と正常対照44例の血清を用いた。

2）Prospective series：1996年12月から1997年7月までに抗ガングリオシド抗体測定を依頼された患者のうちFS 24例、GBS 58例、運動ニューロン疾患37例、他の神経疾患37例と正常対照26例の血清を用いた。

[結果]

1）Retrospective series：　FSにおけるASP単位は、GBS、脊髄小脳変性症、運動ニューロン疾患、正常対照に比して有意に高値を示した。ASOとASKでは、有意差は認められなかった。

2）Prospective series：ASO、ASK、ADN-Bだけでなく、ASPにおいて

的な検討では、FSにおける *C. jejuni* の先行感染の頻度は 18%と、GBS 31%に比して有意に低かった。FSの発症機序を解明するために、A群溶連菌感染、*C. jejuni* 以外の病原体の検索が望まれる。

[結論]

A群溶連菌はFSの主要な先行感染病原体ではない。

[文献]

1) Takano H, Yuki N. Fisher's syndrome associated with chickenpox and anti-GQ1b antibody [letter]. J. Neurol. 242:255-256,1995
2) Munsat TL, Barnes JE. Relation of multiple cranial nerve dysfunction to the Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 28:115-120,1965.
3) Koga M, Yuki N, Takahashi T, Saito K, Hirata K. Close association of IgA anti-ganglioside antibodies with antecedent *Campylobacter jejuni* infection in Guillain-Barré and Fisher's syndromes. J Neuroimmunol (in press)

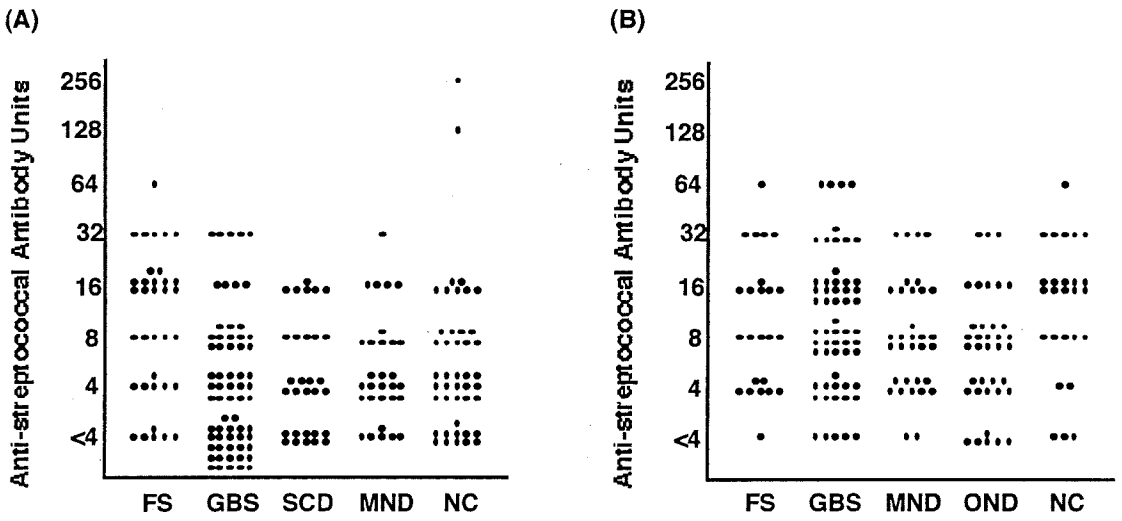


Figure 1. Distributions of anti-streptococcal antibody units.
(A) Prospective series. FS, Fisher's syndrome (n=35); GBS, Guillain-Barré syndrome (n=64); SCD, spinocerebellar degeneration (n=30); MND, motor neuron diseases (n=30); NC, normal controls (n=44). ASP in FS showed a significantly higher titer than that in GBS, SCD, MND, and NC (Kruskal-Wallis test, p=0.0051).
(B) Retrospective series. FS, Fisher's syndrome (n=24); GBS, Guillain-Barré syndrome (n=58); MND, motor neuron diseases (n=33); OND, other neurological diseases (n=37); NC, normal controls (n=26). The Kruskal-Wallis test also showed the absence of significant differences in these titers among FS, GBS, MND, the other neurological diseases, and NC.

H－2　*Campylobacter curvus* はギラン・バレー症候群の先行感染の病原体か？

獨協医科大学神経内科*　山口大学神経内科**　東京都立衛生研究所***
○古賀 道明*、**、結城 伸泰*、高橋 正樹***、斎藤 香彦***、
森松 光紀**、平田 幸一*

＜目的＞

ギラン・バレー症候群（GBS）の先行感染の病原体としてよく知られている *Campylobacter jejuni* と同じ属に分類される *Campylobacter curvus* は、ヒトに対して病原性を有するか現在不明である。最近、下痢を先行感染症状とするGBS患者の便から *C. curvus* が分離されたので、*C. curvus* がGBSの先行感染の病原体であるかを検討した。

＜材料と方法＞

1. GBSの亜型であるフィッシャー症候群（FS）の患者から分離された *C. curvus* より、グリシン- 塩酸法を用いてタンパク成分を抽出した。
2. このタンパク成分を抗原に用いて、GBS 76例、FS 24例、他の神経疾患 49例、正常対照37例の血清中の抗 *C. curvus* 抗体価をELISAで測定した。
3. 各患者群の間での抗 *C. curvus* 抗体価の有意差の有無につき、Kruskal-Wallis 検定で検討し、さらに下痢の先行の有無によりGBS患者を2群に分けて、2群間で抗 *C. curvus* 抗体価に有意差がないかをMann-Whitney *U* 検定で検討した。

＜結果＞

1. 抗 *C. curvus* 抗体価（IgG、IgM、IgA）は、GBS、 FS、他の神経疾患、正常対照の4群間で有意差を認めなかった（図1）。
2. 下痢が先行したGBS患者群では、下痢が先行しなかったGBS患者群と比較しIgA抗 *C. curvus* 抗体価が有意に高かった（p=0.02）（図2）。
3. しかし、抗 *C. curvus* 抗体価が上昇している全例で、抗 *C. jejuni* 抗体価がより高度に上昇しており、吸収試験の結果から抗 *C. curvus* 抗体は *C. jejuni* 抗原と交差反応することがわかった。

＜考察＞

GBS患者から分離された *C. curvus* 菌体のリポ多糖上にGM1様構造が存在することをすでにわれわれは確かめており（結城、未発表成績）、*C. curvus* はGBSの先行感染の病原体であると予想した。しかしながら、*C. curvus* 分離例でも抗 *C. curvus* 抗体は上昇しておらず、GBS患者からの *C. curvus* の分離は健康保菌者ないし汚染による結果と考えられる。本研究では *C. curvus* がGBSの先行感染の病原体であることを証明できなかった。

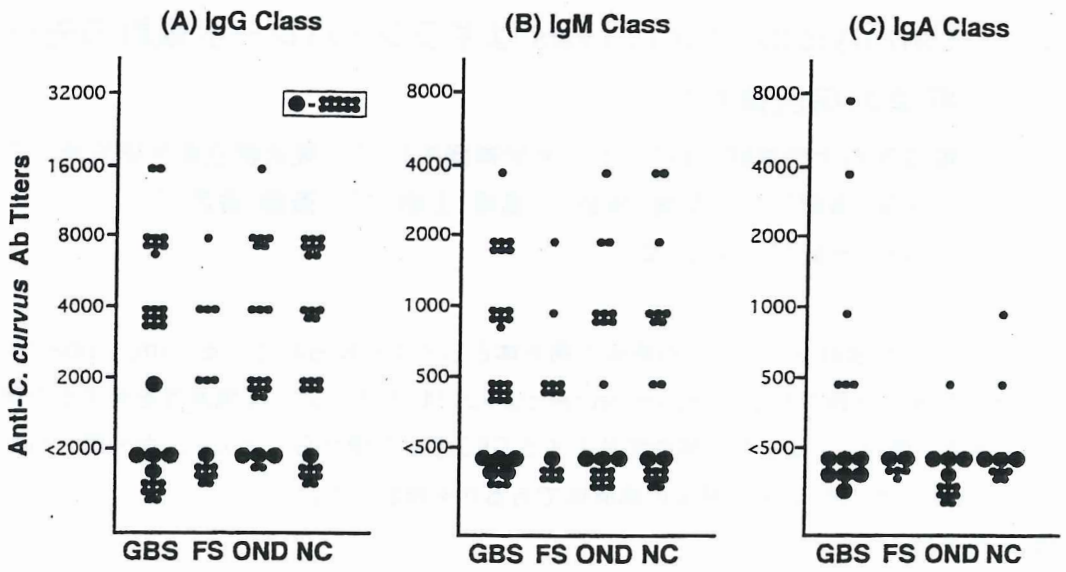


図 1　抗 *C. curvus* 抗体価分布図

GBS: ギラン・バレー症候群（n=76）、FS: フィッシャー症候群（n=24）、OND: 他の神経疾患（n=49）、NC: 正常対照（n=37）

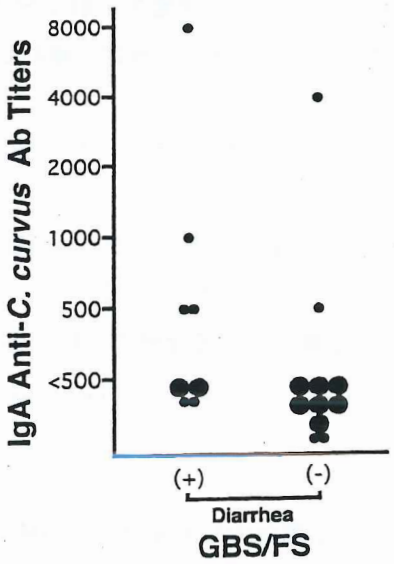


図 2　IgA 抗 *C. curvus* 抗体価分布図

下痢症状の先行の有無により、ギラン・バレー症候群（GBS）とフィッシャー症候群（FS）患者を 2 群に分けて IgA 抗 *C. curvus* 抗体価を比較した結果を示す。

H－3　Cytomegalovirus 感染と GM2, GalNAc-GD1a に対する IgM 抗体

獨協医科大学神経内科

田川 由美, 結城 伸泰, 平田 幸一

[目的] *Campylobacter jejuni* 感染後 Guillain-Barré症候群 (GBS) の発症における分子相同性説は分子レベルで証明されている[1]. *C. jejuni* に次いで多い先行感染の病原体である Cytomegalovirus (CMV) 感染後の GBS と抗 GM2抗体の関連をいくつかのグループが示唆している[2)3)]. 本研究では, CMV 感染後 GBS における分子相同性説の普遍性を検証した.

[方法] IgM 抗 CMV 抗体の陽性 GBS 患者 9 例の血清を用い, GM2, GalNAc-GD1a, GM3, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1b, GQ1b, SGPG に対する抗体を ELISA で調べた. 有意な抗体価の上昇がみられた GM2, GalNAc-GD1a に対する IgM 抗体 (Wilcoxon 符号付き順位和検定, $p < 0.05$) について, 対照群との陽性頻度を比較した. 粗ウシ脳ガングリオシドと精製 GM2, GalNAc-GD1a, asialo-GM1, asialo-GM2, GD2 を抗原に用いた薄層クロマトグラフィー (TLC) 免疫染色でこの結果を確認した. また, ELISA による吸収試験を行い, IgM 抗 GM2, 抗 GalNAc-GD1a 抗体が交差反応するかを調べた.

次に, CMV が GM2 構造を有するかを免疫ブロットで検討した. ヒト CMV の培養上清をウェスタンブロットし, モノクローナル IgM 抗 GM2 抗体, GalNAc 構造を認識する PHA-E4 レクチン, CMV 感染後 GBS 患者血清で免疫染色した.

[結果] CMV 感染後 GBS では, 血清 IgM 抗 GM2, 抗 GalNAc-GD1a 抗体価の上昇が正常対照に比して高率であった ($p < 0.0001$, Fisher の直接確率法). CMV 感染症と CMV 感染後 GBS で GM2 ($p = 0.07$), GalNAc-GD1a ($p = 0.09$) に対する血清 IgM 抗体の陽性頻度に有意差はなく, TLC 免疫染色でも両者の反応には差がなかった. GM2 および GalNAc-GD1a で吸収させた IgM 抗 GM2 抗体の吸収率は, 対照抗原で吸収させた場合に比べて高い値を示した (図 1). 一方, 免疫ブロットでは CMV タンパクに GM2 エピトープが存在することが示された (図 2).

[考察] CMV 感染後 GBS の急性期血清中には, GM2 エピトープを認識する IgM 抗体の上昇がみられ, CMV タンパクが GM2 構造を有することが示された. CMV 感染後 GBS の発症機序についても, *C. jejuni* 感染後 GBS と同様に分子相同性説が成り立つと考えられた. 興味深いことに, *C. jejuni* 腸炎の患者は IgG 抗 GM1 抗体を有さないが[4], 神経症状のない CMV 感染症でも IgM 抗 GM2, 抗 GalNAc-GD1a 抗体を有していた. このことから, CMV 感染後 GBS において血液神経関門の脆弱性が重要な発症因子であることが推察された.

[結論] CMV タンパクは GM2 エピトープを有することが示唆された.

[文献]

1) Yuki N, Taki T, Inagaki F et al: A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. J Exp Med 178:1771-1775,1993

2) Irie S, Saito T, Nakamura K et al: Association of anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome with acute cytomegalovirus infection. J Neuroimmunol 68:19-26,1996

3) Jacobs BC, van Doorn PA, Groeneveld JHM et al: Cytmegalovirus infections and anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 62:641-643,1997

4) Yuki N, Yoshino H, Sato S et al: Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. Neurology 40:1900-1902,1990

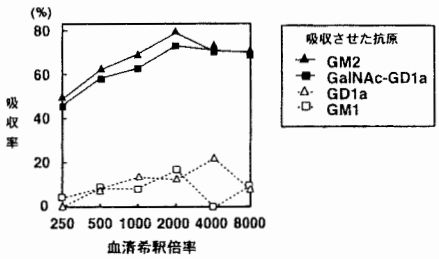


図 1. IgM 抗 GM2 抗体の吸収試験

縦軸: IgM 抗 GM2 抗体の吸収率 (%) =[1-各抗原で吸収させた後の IgM 抗 GM2 抗体の反応 (OD_{492}) / 非吸収ウェルの IgM 抗 GM2 抗体の反応 (OD_{492})]. 横軸: CMV 感染後 GBS 患者血清の希釈倍率. IgM 抗 GM2 抗体は, GalNAc-GD1a に交叉反応した.

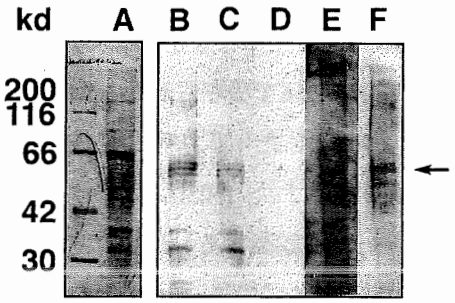


図 2. CMV タンパクは GM2 エピトープを有する

抗原: ヒト CMV (AD 169) の培養上清. A: クーマジーブリリアントブルー染色. B～F: 免疫染色 [B, C: モノクローナル IgM 抗 GM2 抗体 (GMB28, KM531) と抗マウス IgM 抗体, D: 抗マウス IgM 抗体のみ, E: CMV 感染後 GBS 患者血清と抗ヒト IgM 抗体, F: PHA-E4 レクチン)]. B, C, E, F で同じ分子量のバンドを得た. CMV タンパクは GM2 エピトープを有すると考えられた.

H－4

免疫吸着療法が著効した重症Guillain-Barré症候群の一例

山梨医科大学小児科、救急部集中治療部*
佐田佳美、相原正男、小寺浩司、小林浩司*、駒井孝行*、中澤眞平

〔緒言〕

急性炎症性多発性ニューロパチーであるGuillain-Barré症候群(以下GBS)は、一般的には予後良好だが中には急速に進行する重症例があり、時に積極的な治療が必要になることがある。一方、免疫吸着療法は血漿製剤を必要とせず病因物質を選択的に除去できることから、近年免疫性神経疾患への有用性が報告されている。今回我々は免疫吸着療法が著効した重症GBSの一例を経験したので報告する。

〔症例〕13歳、女児。

現病歴 [redacted]年12月13日ころより39度の発熱を認めた。翌日には解熱したが、20日より頭痛、眼痛出現、次第に大腿部痛、手足のしびれを自覚するようになり、さらに歩行障害、呼吸困難が出現したため27日当院入院した。

家族歴 神経筋疾患(-)、 **既往歴** 特記すべきことなし。

予防接種歴 半年以内にはなし。

入院時現症 両下肺野の湿性ら音を聴取し、神経学的所見では球麻痺、左顔面経麻痺、下肢の深部反射の消失、筋力低下、遠位部の知覚鈍麻を認めた。

検査所見 CRPが8.9mg/dl、補体代謝物質の一つであるC3aが1890ng/ml、およびインフルエンザA(H3N2)(HI) 512xと上昇を認めた。しかし、抗ガングリオシド抗体はいずれも陰性で、キャンピロバクター、マイコプラズマ、サイトメガロ、EBなどの各種抗体は陰性であった。髄液検査でも、細胞数5/3、蛋白24mg/dlと蛋白細胞解離は見られなかった。電気生理学的には、上肢MCV:59m/sec, FCV:23m/secと近位部運動神経伝達速度の低下と, M-amplitude手根部が245μV, 肘部125μVと著しいM波振幅の低下と伝導ブロック所見を認め、臨床症状と電気生理学的所見よりGBSと診断した。

経過 直ちに呼吸管理を行い、免疫吸着療法(フェニルアラニン疎水性吸着カラム)を3日間連日で施行したところ、四肢筋力は速やかに改善し、20病日に人工呼吸管理より離脱、23病日には嚥下障害改善、44病日には自力歩行が可能になった。また、検査所見では、第26病日に髄液中の蛋白65mg/dl、細胞5/3/μlと蛋白細胞解離の所見を得た。血清のインフルエンザAは第40病日のペア血清より4096倍と上昇を認め、インフルエンザAが先行感染であったと考えられた。入院時上昇していた血清C3aは免疫吸着療法後1890ng/mlから670ng/mlと臨床症状の改善とともに明らかな減少を認め、免疫吸着療法が著効したものと思われた。一方、電気生理学的にも免疫吸着療法後、上肢MCV:62m/sec, FCV:37.3m/sec,M-amplitude:3390μVとM波振幅が速やかに改善し、FCVも徐々に回復し臨床的にも、電気生理学的にも免疫吸着療法が著効したものと思われた。

〔考案〕

GBSの発症には糖脂質抗体を含む自己抗体の関与が示唆されている[1]。また、糖脂質抗体の組織障害性の機序として免疫複合体および補体の関与が報告されており、1996年

Griffinらは軸索型GBS剖検例でC3dとmembrane attack complexであるC5b-9がランヴィエ絞輪に沈着し、絞輪間軸索膜が補体とマクロファージによって損傷されている病理所見を報告した[2)3)]。また1995年Takigawaらは補体の存在下で抗ガングリオシド抗体の存在がランヴィエ絞輪軸索膜の興奮性を変化させるという興味ある実験を行っており、補体成分がGBSの病態に深く関与していることを報告している[4)]。

今回の症例では免疫吸着療法により著しい低振幅M波が急速に振幅増大を示しており、脱髄からの回復機序だけでは説明しがたく、補体や抗ガングリオシド抗体など液性因子の軸索膜イオンチャネルの不活化による伝導ブロックがGBSの病態を形成する一機序であることが示唆された[5)]。また、病初期から血清C3aの上昇を認め、免疫吸着療法の施行後、臨床症状の改善とともに減少していたことから、抗ガングリオシド抗体が陰性の場合、補体成分の測定が臨床効果判定に有用と思われる。

〔結語〕

GBSに対して、免疫吸着療法は免疫複合体を選択的に除去することが出来るため、本療法を病初期に開始することが、軸索膜イオンチャネルの不活化による伝導ブロックを解除する上で肝要と思われる。

尚、各種ガングリオシド抗体を測定していただいた獨協医科大学神経内科、結城伸泰、田川由美両先生に深謝致します。

〔文献〕

1) Yuki N, Yoshino H, Sato S, et al. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following Campylobacter enteritis. Neurology 40;1900-1902.

2) Griffin JW, Li CY, Macko C, et al. Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. J Neurocytol 25;33-51,1996.

3) Griffin JW, Li CY, Ho Tian M, et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 39;17-28,1996.

4) Takigawa T, Yasuda H, Kikkawa R, et al. Antibodies against GM1 ganglioside affect K^+ and Na^+ currents in isolated myelinated nerve fibers. Ann Neurol 37;436-442,1995.

5) Baba M, Ozaki I, Matsunaga M, et al. Revival of blocked motor nerve fibers in Guillain-Barré syndrome. Therapeutic Plasmaphersis 9;222-226,1991.

I－1　風疹感染後に発症したacute sensory and autonomic neuropathyの1症例

東京医科歯科大学神経内科
○三浦義治、横田隆徳、神田隆、和田義明、水澤英洋

［目的］風疹感染後に発症したacute sensory and autonomic neuropathyの報告例はこれまでなく、風疹感染後に発症した末梢神経障害とウイルス感染後に発症した自律神経障害を伴うacute sensory neuropathyの報告例と比較し、経過・予後・抗神経抗体の推移を含め検討した。［症例］症例は41歳男性で、風疹感染後9日目に構音・嚥下障害を呈し、3日間の経過で失調が進行し、起立・坐位保持不能となった。身体所見では、舌・口腔内の全知覚消失、構音・嚥下障害、四肢末梢優位の表在感覚低下、頚部以下深部感覚消失、深部反射消失、四肢・体幹の高度失調を認め、頻脈・血圧上昇、頚部以下発汗低下、起立性低血圧、排尿困難、便秘を合併した。血清風疹抗体価は高値で、IgMクラスの抗GM1抗体が200倍、抗GQ1b抗体が400倍と上昇していた。髄液蛋白細胞解離があり、第6病日の髄液ウェスタンブロット法にてIgGクラスの複数のバンドが認められ、第83病日の髄液で消失していた。感覚神経伝導検査では振幅が低下し、体性感覚誘発電位は消失していた。安静時ノルアドレナリンは高値で、脈拍・血圧とも著明な変動を示した。ＳＳＲは四肢にて消失し、アセチルコリン皮内反応は保たれていた。腓腹神経生検では有髄・無髄線維とも急性の軸策変性所見を示し、特に大径有髄線維の脱落が高度であった。［考察］風疹感染に続発した末梢神経障害は多数報告されているが、多くの例は筋力低下を主徴としている。予後については病型により異なるが、深部覚障害・自律神経障害それぞれに着目した場合、いずれも長期に神経障害が残存している。また、ウイルス感染後に発症した自律神経障害を伴うacute sensory neuropathyの報告ではコクサッキーＢウイルス・EBウイルスがあり、いずれも長期にわたり、神経障害が残存した。これまでの報告では、抗ガングリオシド抗体、抗神経抗体に言及しているものはなく、本症例に見られた抗ＧM1抗体・抗ＧQ1ｂ抗体の上昇および髄液でのDRGおよびBrainに対するIgGクラスの複数のバンドの出現は、風疹感染により惹起された主に後根神経節および自律神経系に対する何らかの自己免疫学的機序の関与を想定させた。［結語］風疹感染後に発症したacute sensory and autonomic neuropathyの１例を経験し、髄液中に抗神経抗体を認め、血清抗GM1抗体・抗GQ1b抗体の上昇を認め、風疹感染により惹起された主に後根神経節および自律神経系に対する何らかの自己免疫学的機序の関与が想定された。さらにステロイドパルス療法・血漿交換・免疫グロブリン大量療法をおこなったが、深部覚障害・自律神経障害とも長期にわたり残存した。

[文献]

1）長嶋淑子、金久禎秀、及川皓伸他：風疹後発症し，著明な筋萎縮を呈した多発根神経炎の１例．神経内科第6巻第5号：443-429,1977

2）金山良男、若宮吉次郎：風疹に伴った多発神経炎の1例．日本内科学会誌第66巻第7号：882,1977

3）深山牧子、村井善郎、池淵研二他：風疹罹患後，血小板減少を伴う急性多発根神経炎を発症した1例．臨床血液第24巻第11号：1534-1538,1983

4) 大野欽司、高橋典三、岡本進：風疹感染に続発したpandysautonomiaの1例．臨床神経27:454-457,1987

5) Naoki Fujii,Takeshi Tabira,Hiroshi Shibasaki etc:Acute autonomic and sensory neuropathy associated with elevated Epstein-Barr virus antibody titre.Journal of Neurology,Neurosurgery,and Psychiatry 45:656-658,1982

6)G Pavesi,F Gemignani,G M Macaluso etc:Acute sensory and autonomic neuropathy: possible association with Coxsackie B virus infection.Journal of Neurology,Neurosurgery,and Psychiatry 55:613-615,1992

I－2

中脳中心の病変により重症の意識障害を来たしたにもかかわらず予後良好であった脳幹脳炎の２例

大阪医科大学第一内科
○日浦マナミ、中島秀人、辻久仁子、田上宗芳、伊藤巧、古玉大介、杉野正一篠田恵一、大澤仲昭

[目的] Bickerstaff型brainstem encephalitis(以下BBE)は、発熱、頭痛等の前駆症状に引き続いて意識障害、外眼筋麻痺、体幹失調等脳幹症状を呈する予後良好な脳炎で、近年Fisher症候群同様に抗GQ1b抗体が確認された例が報告されているが、その病因、病態については、今だ不明である。今回、当科で経験したBBE2例について検討を加え報告する。

[症例]症例；23歳男性。数日の経過で進行する眼球運動障害、小脳失調、意識障害を来たし、頭部CT,MRIにて中脳中心に病変を認めた。また、有意なウイルス抗体価の上昇は認めなかった。ステロイド治療等にて約3ヶ月で軽快。先行感染としては、発症2ヶ月前に3週間程の発熱があった。

症例2；29歳男性。抜歯翌日より発熱、5日目より眼球運動障害、小脳失調、意識障害を来たした。頭部CT,MRIにて中脳中心に病変を認めた。7日目には意識レベルはJCS300まで低下し、対光反射消失を来たした。ステロイド、アシクロビルの投与を続行、14日目より意識障害は改善傾向を示し、神経症状は40日目にはほぼ消失した。抗GQ1b抗体は陰性、抗ウイルス抗体は有意なものは認めなかった。

[考察]今回の2症例いずれも先行感染の後、急速に中脳を中心とした脳幹部病変を来たした症例である。いずれも、重症の意識障害を来たしたにもかかわらず、ほとんど後遺症を残さず軽快している事より、何らかの感染に伴い、免疫学的機序により急性の脱髄性病変を来たしたものと考えられた。いわゆるBBEに近い症例と考えられた。

[結論]中脳中心に病変を認め、重症の意識障害を来たしたBBEの2例を報告した。いずれも後遺症無く回復し、病態として免疫学的機序による脱髄病変が考えられた。

I－3　インフルエンザBウイルス感染に伴いunilateral asterixisを認めた感染後脳脊髄炎の1症例

-発症機序に関する免疫学的検討-

埼玉医科大学　神経内科学教室
野村恭一，中田百合子，浅野賀雄，富岳　亮，岩崎慎一，島津邦男，濱口勝彦

はじめに

インフルエンザBウイルス感染に伴いunilateral asterixis を認めた感染後脳脊髄炎の1例を経験したので報告する．経時的な免疫学的検討から疾患活動期にCD8系T細胞の誘導障害を認め，インフルエンザBウイルス感染後に生じた免疫応答異常による感染後脳脊髄炎であると考えた．

症　例

28歳の女性．現病歴では[redacted]年7月30日，夏休みで海水浴に行ったが，食欲不振，頭重感のため休んでいた．8月3日から両側の側頭部痛が出現，5日に10秒ほど続く右顔面部の間代性痙攣を認め，近医を受診した．8日から38℃台の発熱と頭痛が増悪し，11日には頭痛が軽快しないため近医に入院し，ウイルス性髄膜炎と診断された．17日から右手指が動かしづらい，勝手に動いてしまうと訴え，8月19日当科に転院した．

神経学的所見：意識はやや混濁，髄膜刺激徴候はなく，脳神経では注視方向性水平性眼振を，運動系では四肢筋の脱力はないが，右手指に巧緻運動障害，不随意運動を認めた．不随意運動は2秒に1回の頻度で右手指に屈曲・伸展運動を繰り返し，unilateral asterixisと診断した．その他，協調運動，感覚系，反射系には異常を認めなかった．

検査成績：脳脊髄液では初圧240mmH_2O，細胞177/mm^3（単核球165/mm^3），蛋白60mg/dl，糖60mg/dl．頭部MRIではGd造影を含め明らかな異常所見なし．脳波では左半球優位に前頭・頭頂・側頭部に徐波を，定量SPECTでは左前頭葉上部に限局した血流減少部位を認めたが，臨床症状の改善とともに正常化した．ウイルス学的検討では血清でインフルエンザBウイルス（HI法）が活動期に1024倍と上昇，その後，臨床経過と共に低下し回復期には32倍となり抗体価の有意な変動を示した．一方，髄液では変動を示さず，PCR法によってもインフルエンザBウイルスを検出し得なかった．また，その他のウイルスは血清，髄液ともに明らかな変動はなかった．

臨床経過（図1）：食欲不振，頭痛にはじまり，発熱，痙攣，意識障害，unilaertal asterixisを認め，入院時に単純ヘルペス脳炎を疑い，直ちにアシクロビルによる治療を開始した．治療後も神経症状は進行したが，8月下旬頃より改善し，10月中旬に退院した．

免疫学的検討

末梢血リンパ球サブセットの解析を経時的に施行した（図2）．疾患活動期にCD4系T細胞の活性化T細胞，helper-inducer細胞は健常対照群に比し高値を，suppressor-inducer細胞は高値傾向を，CD8系T細胞のcytotoxic/NK細胞，suppressor-effector細胞は明らかな低値を示し，CD8系T細胞の誘導障害を主とする免疫応答の異常を認めた．なお，これらの異常値は臨床症状の改善に伴い正常範囲に集束した．

考　案

本症例では，血清インフルエンザBウイルス抗体価は神経症状の発現初期において既に高値を示し，その後症状の改善と共に低下し4倍以上の抗体価の変動を認めた．髄液で明らかな変動を示さず，PCR法においてもウイルスを検出し得なかったことなどから，インフル

エンザBウイルス感染を契機に生じたアレルギー性脳脊髄炎と考えた．

インフルエンザBウイルス感染に伴う脳炎・脳症は2つに分類される[1]．インフルエンザ脳症は全身のミトコンドリア障害によるものとされ．またインフルエンザ脳炎はウイルス脳炎あるいは感染後脳脊髄炎であり，その原因として中枢神経系内へのウイルス直接感染あるいはウイルス感染後に生ずるアレルギー性機序によるものと推察されている．しかしながら，インフルエンザBウイルス感染後に生じた感染後脳脊髄炎において経時的に免疫状態を検討した報告はない．今回我々は，インフルエンザBウイルス感染後に感染後脳脊髄炎を呈した症例において，疾患活動期にCD8系T細胞の誘導障害を認め，免疫応答の異常が発病に重要な役割を演じていることを示した．

従来の感染後脳脊髄炎におけるリンパ球サブセットの検討では，CD4系T細胞である活性化T細胞，helper-inducer細胞，suppressor-inducer細胞は高値を示すのにかかわらず，CD8系T細胞のsuppressor-effector細胞は低値を認める[2]が，この症例ではウイルス感染を示すCD8系のcytotoxic/NK細胞も明らかに低値を示しており，我々が経験したウイルス感染後脳脊髄炎の定型例とは異なった．本症例ではCD8系T細胞の全搬が低値を示し，これらCD8系T細胞の免疫応答異常が発症に関与したものと考察した．

インフルエンザBウイルスと感染後脳脊髄炎との関連では，インフルエンザBウイルスと中枢神経ミエリン蛋白であるMBP，PLPとに相同性部位があることが知られており，ウイルス感染によって中枢神経抗原に対する感作T細胞が出現し，このT細胞により自己の中枢神経細胞が障害される可能性も推察された．

感染後脳脊髄炎において不随意運動をしばしば認めるが，中枢神経の片側性障害を示唆するunilateral asterixisの報告はない．従来，unilateral asterixisの責任病巣として延髄，橋，中脳，小脳，視床VL核，レンズ核，内包，前頭葉などの報告があり，また最近では視床-皮質連絡路の機能障害によるとの報告[3]を認め，これら部位を結ぶ回路の障害によるものと推察される．本症例では定量SPECTの経時的な検討から左前頭葉の皮質運動野の障害にもるものと考えた．

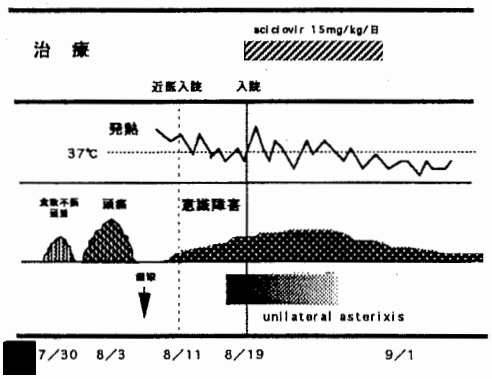


図1 臨床経過

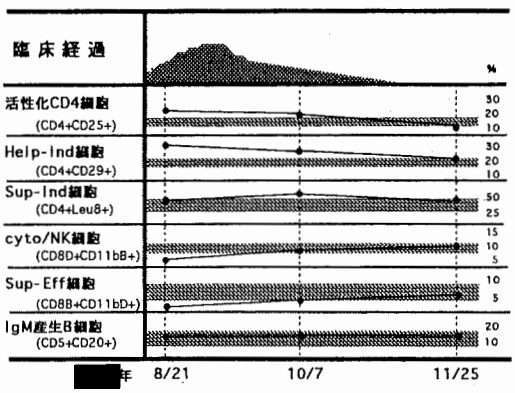


図2 臨床経過と末梢血リンパ球サブセットの検討
最上段に臨床経過，2段目以下にリンパ球サブセットの結果を示す．ハーフトーンは健常対象のmean±SDを意味する．疾患活動期においてCD8系T細胞の誘導障害を認める．

文 献

1) Flewet TH, Hoult JC : Influenzal encephalopathy and postinfluenzal encephalitis. Lancet 2:11, 1958. 2) 野村恭一、富岳 亮他：ウイルス性髄膜炎における末梢血リンパ球サブセットの検討-感染後脳脊髄炎との比較. Neuro-infection 2:146, 1997. 3) Tatu L, Moulin T et al. : Unilateral asterixis and focal brain lesion. 12 cases. Rev Neurol Paris 152:121, 1996.

I－4　神経疾患におけるHGV感染の検討

福井医科大学第二内科, すこやかシルバー病院精神科*
○濱野忠則、薮剛爾、中永昌夫、伊藤慶太、藤山二郎、
武藤多津郎、平山幹生、伊藤達彦*、栗山　勝

［目的］Hepatitis G virus（以下HGV）は、フラビウイルス科に族する１本鎖RNAウイルスであり、血液を介し感染し[1,2]、急性、慢性肝疾患の原因となる。しかし病態、臨床的意義については不明点が多く、肝外臓器に影響を及ぼす可能性も示唆されている[3]。HGVが神経疾患発症へ関与する可能性の検索のため、患者血清を用い、HGV-RNA, HGV E2抗体の検討を行った。

［対象・方法］神経疾患107名を対象とした。うち変性疾患31名、末梢神経障害24例、感染症12例、脳脊髄血管障害７例、機能性疾患６例、脱髄疾患３例、代謝疾患４例、ミトコンドリア病２例、筋疾患13例、膠原病４例、脳腫瘍１例であった。血清HGV-RNAは5' untranslated lesionのprimerを用いるスマイテスト（住友）ならびに5'-NCR/NS5aに対するRT-PCRにて判定した。また、HGV E2抗原(塩基配列1149-2314)をハムスター卵母細胞に発現させて得たEIAによりHGV E2抗体を測定した。

［結果］107例中３例(2.8%)にHGV-RNAが陽性であった。陽性者の内訳は、1) 脊髄小脳変性症１例 (70歳女, OPCA TRH療法で歩行障害が改善), 2)ギランバレー症候群１例 (30歳女, 自然経過で改善)，口部ジスキネジア１例 (26歳女, 加療でも症状不変)であった。又、全陽性例にてHCV感染、肝障害は認めなかった。なお、E2抗体陽性者は４例(3.7%)であった。HBV, 又はHCV陽性肝疾患ではHGV-RNA陽性率は4.9%, E2抗体陽性率は21%であった。

［考察および結論］神経疾患でのHGV陽性率は2.8%と健康一般人(0.8-1.6%)よりも若干高く、ウイルス性肝疾患と同程度であった。しかし、HGV E2抗体陽性率が3.7%とウイルス性肝疾患(21%)より有意に($p<0.01$)低く、神経疾患患者では持続感染しやすい可能性が示唆された。HGV感染が病因不明の神経疾患の発症に関与する可能性も考えられたが、今後症例を増やしての検討が必要と思われた。

［文献］

1. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, et al: Isolation of novel virus-like sequences associated with humnan hepatitis. Nature Med. 1: 564-569, 1995

2. Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, et al: Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. Science 271: 505-508, 1996
3. Zaidi Y, Chapman CS, Myint S: Aplastic anemia after HGV infection. Lancet 348: 471-472, 1996

会の現況

（1998年3月31日現在）

会員数　　一般会員　159名

顧　問　　井形昭弘，石井慶蔵，加地正郎，萬年　徹

世話人

相原　正男	栗原　照幸	高橋　光雄	平井　俊策
渥美　哲至	栗山　勝	高守　正治	平田　幸一
五十嵐　章	黒岩　義之	高柳　哲也	平山　恵造
磯村　思无	黒田　康夫	武内　可尚	広瀬　源二郎
糸山　泰人	古和　久幸	竹内　博明	福内　靖男
井上　聖啓	小島　重幸	田代　邦雄	古川　漸
岩田　誠	小林　祥泰	田邊　等	星加　明徳
植田　昌宏	小林　槙雄	千葉　峻三	本藤　良
内野　誠	斎田　孝彦	辻　省次	松永　宗雄
大澤　仲昭	佐多　徹太郎	辻　貞俊	松本　博之
大原　義朗	佐藤　猛	寺尾　壽夫	水澤　英洋
納　光弘	佐橋　功	寺尾　章	水野　美邦
赫　彰郎	塩澤　全司	東儀　英夫	村井　由之
片山　宗一	篠原　幸人	富樫　武弘	森島　恒雄
葛原　茂樹	清水　輝夫	中島　健二	森松　光紀
金澤　一郎	下條　貞友	中島　健二	柳澤　信夫
亀井　聡	庄司　進一	中野　今治	柳原　武彦
川井　尚臣	庄司　紘史	中村　重信	山田　達夫
岸田　修二	庄盛　敏廉	成田　光生	山本　悌司
木下　真男	杉田　幸二郎	西澤　正豊	山本　紘子
木村　淳	杉田　秀夫	西丸　雄也	湯浅　龍彦
吉良　潤一	祖父江　元	二瓶　健次	吉川　哲央
熊本　俊秀	高島　郁夫	服部　孝道	若山　吉弘
倉田　毅	高須　俊明	濱口　勝彦	
倉根　一郎	高橋　昭	原　寿郎	

（９８名アイウエオ順）

幹　事　　糸山泰人，森島恒雄，塩澤全司，庄司紘史，高須俊明，富樫武弘

監　事　　松永宗雄

賛助会員

日本イーライリリー
日本ロッシュ
日本ウエルカム
持田製薬
SRL社
貴田神経内科病院
（1997年度事務局扱い分，　6社，　順不同）

協賛

杏林製薬
日本ウエルカム
エーザイ
藤沢薬品
持田製薬
ノバルティス　ファーマ
第一製薬
富山化学
住友製薬
日本ケミファ
シオノギ製薬
ツムラ
日本臓器製薬
ファイザー製薬
小野薬品
大塚製薬
興和新薬
武田薬品
協和発酵
エーザイ
日本ベーリンガーインゲルハイム
化血研
三共
萬有製薬
田辺製薬
ヘキストマリオンルセル
山之内製薬

（1997年度久留米大取扱い分，　27社，　順不同）

事務局　〒830-0011　福岡県久留米市旭町67
久留米大学医学部第一内科　　庄司紘史
TEL: 0942-31-7560　FAX : 0942-31-7703

第４回研究会　　世話人　　糸山泰人
会　期：1999年　7月16，17日
会　場：艮陵会館（仙台）
〔神経ウイルス研究会との共催〕