

NEURO·INFECTION

5巻・1号 2000

日本神経感染症研究会

機 関 誌

NEURO・INFECTION5巻の発刊にあたって

感染症の分野の中でも、とりわけ神経感染症は重要な位置を占めております。近年のトピックスの中でも狂牛病の拡大、小児におけるインフルエンザ脳炎・脳症の問題、あるいは神経症状の強いエンテロウイルスの出現や、お隣の韓国におけるマラリアの流行など、ますますこの分野の重要性が増しております。

「日本神経感染症研究会」はこれらの疾患の病因解明と診断および治療法の確立を目指して、臨床の分野からは神経内科、内科、小児科（小児感染症および小児神経の分野）、基礎の研究者による研究会がもたれて今年で5回目になります。会を重ねる毎に会員や出席者が増え、またその内容もますます興味深いものとなり、21世紀にはさらなる飛躍が期待されます。

第5回の本研究会は今年7月、名古屋におきまして第4回日本神経ウイルス研究会（会長、名古屋大学医学部病態研 西山幸廣教授）との共同開催となりました。特別講演では名古屋大学医学部大学院、吉田純教授に「神経疾患の遺伝子治療」についての講演を賜りました。また、シンポジウムでは「ウイルスの病原性」についてポリオウイルス、日本脳炎ウイルス、単純ヘルペスウイルスについて基礎の先生方から最新の情報を示していただきました。今後は毎年ではなく数年に一度、新しい情報が積み重なった時、適宜、両研究会の合同の開催を考えていきたいと思います。また、このNEURO・INFECTIONは従来研究集会の記録集、つまり Proceedingとしての性格を有しております。従いまして、他誌への原著としての投稿を必ずしも妨げるものではないということを幹事会および世話人会において確認いたしております。ただし、今後は研究会誌としてさらにNEURO・INFECTIONを発展させ、原著としての投稿も受け付けていきたいと考えております。皆様方のますますのご協力をお願いする次第です。来年は7月に北海道で市立札幌病院、富樫武弘先生を会長として第6回本研究会が開催されます。また、札幌におきまして会員の皆様方とお会いできるのを楽しみにいたしております。

第5回日本神経感染症研究会会長 森島 恒雄
幹事 糸山 泰人
塩沢 全司
庄司 紘史
高須 俊明
富樫 武弘

7月14日(金)

12:55 開会の辞

13:00 一般演題

演題番号 A1-A5	単純ヘルペス
演題番号 A6-A12	ヘルペス属ウイルス 他
演題番号 A13-A16	細菌感染など

16:20 シンポジウム (A会場)

ウイルスの神経病原性

司会：長嶋和郎

演者：野本明男

「ポリオウイルスの神経病原性

－ IRES 依存症トロピズム－」

保井孝太郎

「日本脳炎ウイルス

Neurovirulence of Japanese encephalitis virus」

西山幸廣

「単純ヘルペスウイルスの神経病原性

－ウイルスアクセサリー遺伝子産物の機能－」

18:00 サテライトセミナー

座長：森島恒雄

演者：富樫武広

「インフルエンザ脳炎・脳症の現状と対策」

7月15日(土)

8:45 一般演題

演題番号 A17-A20 ウィルス性脳炎 / 原因不明の脳炎
演題番号 A21-A26 真菌 / 原虫

10:45 特別講演

座長： 森島恒雄

演者： 吉田 純

「神経疾患の遺伝子治療について」

12:30 総 会

13:00 ワークショップ

「神経疾患とサイトカイン」

演題番号 W1-W4

14:00 一般演題

演題番号 A27-A32 インフルエンザ / 麻疹
演題番号 A33-A36 プリオン
演題番号 A37-A41 脳炎と免疫 他

目 次

特 別 講 演

シンポジウム	3
ワークショップ	9
サテライトセミナー	17
一 般 演 題	21

特 別 講 演

「神経疾患の遺伝子治療について」

名古屋大学大学院医学研究科脳神経外科学

吉田 純

シンポジウム

～ウィルスの神経病原性～

S-1 「ポリオウイルスの神経病原性—IRES 依存症トロピズムー」

東京大学大学院医学系研究科微生物学 野本 明男

S-2 「日本脳炎ウイルスの神経病原性」

東京都神経科学総合研究所 保井 孝太郎

S-3 「単純ヘルペスウイルスの神経病原性

—ウイルスアクセサリー遺伝子の機能—」

名古屋大学医学部病態制御研究施設ウイルス感染研究部門

西山 幸廣

ポリオウイルスの神経病原性—IRES依存性トロピズム—

野本明男 東京大学大学院医学系研究科 微生物学講座

I. 序

ポリオウイルス (PV) は神経細胞（とくに運動神経細胞）に高い親和性を持ち、小児マヒの病因となるRNAウイルスである。ヒトとサルのみがPV感受性であるが、この種特異性は、PV受容体 (PVR) の存否で決定されていると考えられている。事実、ヒトPVR遺伝子を導入したトランスジェニック (Tg) マウスは、PV感受性となる。PV感受性Tgマウスのうち、ある系統 (Tg21) は、サルに代わるPV感染モデル動物として確立している。

PVのRNAゲノムは、感染後ウイルス特異的蛋白質を作るためのmRNAとして機能する。このmRNAの5'非翻訳領域には、IRES (internal ribosomal entry site)が存在し、この構造にリボソームはエントリーする。これまでに多くのIRESとその構造が明らかにされているが、IRESごとに構造が異なるため、リボソームエントリーに必要な生体分子群も、IRESごとに質的または量的に違いがあると予想されている。

強毒PVの中枢神経系 (CNS) での高い増殖能力に比べ、弱毒生ワクチンPV株のCNSでの増殖能力は極めて低い。これまでの分子遺伝学的な解析から、この形質の違いを主に担うゲノム領域は5'非翻訳領域に存在し、とくに塩基番号480近辺の塩基の違いが重要であることが明らかとなっている。この領域は、まさにIRES領域である。このことからCNSにおけるPV株間の増殖能力の違いは、各株の持つIRESのCNSにおける活性の違いを反映しているのではないかと考えられた。このことから「IRES依存性ウイルストロピズム」の考え方方が生まれた。すなわち、IRESが効率良く働くか否かで、当該組織におけるウイルス増殖能力が決定されるという考え方である。

以下に「IRES依存性ウイルストロピズム」の概念を支持する実験結果、及びこのような研究がウイルス病原性解明を目指す研究にどのように貢献しているかを概説する。

II. IRES構造の違いとウイルスの種特異性

強毒PV株 (1型Mahoney株) のIRESに人工的に変異を導入し、その増殖性をヒトHeLa細胞とTg21の腎臓由来の細胞 (TgSVA細胞) を使用して検討した。IRES領域内のstem-loop (SL)II構造に着目し、変異を導入し、6種類のSLIIに関する変異体を作製した。これらのうち2種類はウイルスとしての増殖性を失っていた。それ以外の4種類は、HeLa細胞ではMahoney株同様に効率良く増殖した。しかし、TgSVA細胞での増殖能力は非常に低下していた。これらの変異株をTgマウスに接種したところ、いずれも弱毒生ワクチン株と同程度の毒性を示すのみであった。そこで、これら変異株のうち1つ (SLII-1) を選び、サル神経毒性試験を行った。その結果、この人工変異株は強毒株の性質を持つことが明らかとなった。以上の結果は、IRES関連分子には種差があり、少なくともSLII-1はサルのIRES関連分子群にMahoney株同様に認識されるが、Tg21マウスのIRES関連分子（群）には認識されることが困難になっていることを示唆している。したがって、IRES構造はウイルスの種特異性にも影響を与えている可能性がある。

III. C型肝炎ウイルスのIRESを持つPVキメラウイルスの組織特異性

PVもC型肝炎ウイルス (HCV) も、その翻訳開始はIRES依存的であるが、両者のIRES構造はまったく異なっている。PVはCNS特異的に、HCVは肝臓特異的に増殖する。このウイルスの組織特異性とIRES活性に相関性があるかを検討するため、PVのIRES領域をHCV IRESで置換した人工変異体 (2A-369) を作製した。このキメラウイルスの各組織における増殖能力

をTgマウスのCNSおよび肝臓を使用し比較検討した。その結果、変異株2A-369は肝臓では増殖するがCNSでの増殖はまったく検出できなかつた。

以上の結果は、HCV IRESは肝臓では活性を示すが、CNSでの活性は非常に低いことを示唆している。すなわち、IRES関連分子は組織により分布が異なることを示す結果であり、「IRES依存性ウイルストロピズム」の考えを支持している。

IV. IRES関連宿主分子La蛋白に対するPVおよびHCV IRESの要求性

PV IRESおよびHCV IRESがその活性発現とともに必要としていると考えられるLa蛋白質（RNAポリメラーゼIIIの開始因子であり終結因子でもある）に着目し、これらIRESの活性発現に要求されるLa蛋白の濃度の違いを無細胞蛋白合成系を用いて検討した。無細胞蛋白合成系として、HeLa細胞S10画分とウサギ網状赤血球抽出液（RRL）を使用した。

La蛋白質に特異的に結合し、その活性を阻害すると考えられている酵母のI-RNAを合成し、両ウイルスIRESからの翻訳活性のI-RNAによる阻害の効率を検討した。HeLa S10画分を使用した場合、HCV IRES活性が阻害を受けないI-RNA濃度でもPV IRESは明らかな阻害を受けた。次にLa蛋白の量が少ないことで知られているRRLを使用した。RRLではHCV IRES活性も同じ濃度のI-RNAにより十分に阻害された。以上のこととは、PV IRESに比べ、HCV IRESのLa蛋白要求性が低いことを示唆している。そこでI-RNAにより阻害されている状態の両IRESに大腸菌で発現させた精製La蛋白を添加する実験を行ったところ、HCV IRES活性は比較的容易に回復したが、PV IRES活性はわずかに回復を示すのみであった。

以上の結果は、HCV IRESに比べPV IRESはLa要求性が高いことを示している。すなわち、IRESごとにその活性発現に必要とする宿主分子には質的または量的な差があることを示唆している。この結果も「IRES依存性ウイルストロビ

ズム」の概念を支持している。

V. La蛋白の細胞内局在性

PV IRES関連宿主分子として同定されている分子の多くはLa蛋白を含めて核局在性蛋白である。ところが、La蛋白は、PV感染細胞内では蛋白合成の場である細胞質に移行していることが知られていた。

この現象の一つの要因は、PVの3CプロテアーゼによるLa蛋白の切断であることを明らかにした。すなわち、C末端50アミノ酸の切断を受けたLa蛋白は細胞質に存在するようになるという現象を証明した。この切断を受けたLa蛋白は、PV IRESの活性促進作用は保持していた。

VI. おわりに

IRESはその名が示すとおり、リボソームのRNAへのエントリー部位である。しかしながら、IRESごとに構造が異なることから予想されるように、リボソームが各種IRESにエントリーするまでに働く生体分子群はIRESごとに質的・量的に違っている。このことがIRES活性の組織特異性（ときには種特異性）に反映し、ひいてはIRESを持つウイルスのトロピズムにも影響していることを示した。したがって、IRES関連分子群の生体内分布はウイルスのトロピズム（病原性）に影響しているはずであり、今後これら分子の生体内分布を調べるつもりである。

しかしながら、La蛋白の細胞内局在性がウイルス特異的蛋白質の影響で変化するという現象も見出した。このことは、ウイルストロピズムの分子機構解明にとって、宿主側分子群の組織・細胞分布を明らかにするのみでは不十分であり、ウイルス感染による細胞の代謝変化までも解析する必要があることを示している。

日本脳炎ウイルスの神経病原性

保井孝太郎

東京都神経科学総合研究所 微生物研究部門

E-mail: yasui@tmin.ac.jp Tel:042-325-3881 Fax:042-321-8678

目的

日本脳炎ウイルスは、フラビウイルスに属する蚊によって媒介され、ヒトに脳炎を起こすウイルスである。自然界において、ヒト一カーヒトの感染ルートは例外を除いて無く、ブタ一カーヒトのルートで感染する。しかし日本脳炎ウイルスに感染した成獣ブタは、比較的長くウイルス血症（viremia）が続くが脳炎は起こさない。同様に日本脳炎ウイルスの感染により脳内でウイルスが増殖し脳炎を発症するAdult動物は、ヒト、サル、ウマ、ハムスター、マウス等限られた動物のみである。中枢神経系内でのウイルス増殖細胞は、もっぱら神経細胞（ニューロン）であり、グリア細胞では増殖がほとんど見られない。このような日本脳炎ウイルスが示す特徴が、どのような因子によって規定されているかについて解析した。

結果と考察

Adultでは脳炎を起こさない動物においても、胎児および幼弱動物では脳内でウイルスが増殖する。この特徴は、神経細胞の分化成熟と密接な関連を持っている。ラットを用いて調査したところ、神経細胞が分化成熟するのにしたがって、日本脳炎ウイルスに対する感受性が消失していった。

ラット胎児脳細胞の初代培養を用いて調査した結果、in vivo同様神経細胞のみ感染増殖し、グリア細胞には感染増殖しなかった。さらに、神経細胞が分化成熟してシナプス形成をするに従い、ウイルスが感染増殖しなくなった。この神経細胞の感受性の低下は、シナプス形成が進み分化成熟した神経細胞では、日本脳炎ウイルス吸着活性が消失していたためであった。

ウイルスが感受性細胞に吸着するの

は、感受性細胞表面にウイルスに対する受容体が存在しているからである。種々な培養細胞株を調査して、日本脳炎ウイルス感染に感受性の高い細胞と、感染増殖をゆるさない細胞株を検出した。これらの細胞株から、日本脳炎ウイルスに対する細胞受容体を分離調査して、およそ75Kdの分子量を持つ受容体蛋白が、感受性細胞株に存在していることを明らかにした。一方日本脳炎ウイルス感染に非感受性細胞に、ウイルスから分離した感染性RNAをプリッキング法で直接導入すると、導入された細胞内でウイルスが増殖するが、ウイルスの増殖は導入された細胞のみに止まり、他の細胞に感染が波及することはなかった。

日本脳炎ウイルスのE蛋白は、感受性細胞への感染の成立において、主要な役割をしている。感染が成立するためには、感受性細胞表面にウイルスが吸着後、細胞受容体に結合したE蛋白に構造変化が生じる必要がある。このE蛋白に起る構造変化により、受容体が関与するエンドサイトーシスが誘導され、感染が成立することを、E蛋白に対する中和単クローナ抗体を用いて明らかにした。

強毒野生株から、病原性が低下した弱毒株が分離されている。弱毒株は、マウス脳内にウイルスを接種しても、脳炎を起こす活性が大きく低下していた。これらの株の遺伝子全塩基配列を調査し、比較解析した。その結果、弱毒株ではE蛋白上の2カ所のアミノ酸に特定の変異が生じており、このアミノ酸変異が日本脳炎ウイルスの病原性に関与していると考えられた。そこでさらにこの弱毒株から、神経病原性復帰株を分離した。この病原性復帰株は、弱毒株に見られる2箇所の変異の内1箇所のアミノ酸が、野生株と同様のアミノ酸に復帰変異していた。フラビウイルスE蛋白の結晶解析か

ら、E蛋白は3つのドメイン構造をしていると考えられる。弱毒株に見られるアミノ酸変異部位は、いずれもこのドメイン間の接点に位置していた。

日本脳炎ウイルスは、弱酸性環境下で細胞融合を誘導する。この細胞融合活性は、E蛋白と受容体の結合後、感染の初期過程で起こるE蛋白の構造変化に起因するものと考えられる。強毒親ウイルス株は、高い細胞融合活性を示したが、弱毒株は細胞融合活性が極端に低下していた。一方神経病原性復帰株は、細胞融合活性が回復していた。この結果は、E蛋白におこる構造変化の効率が、日本脳炎ウイルスの病原性に強く関与していることを示すものである。

結論

1, 日本脳炎ウイルスは、中枢神経系では神経細胞にのみ感染増殖し、グリア細胞には感染しない。

2, 神経細胞の日本脳炎ウイルス感受性は、神経細胞が分化成熟するとともに消失する。

3, 日本脳炎ウイルスの感染に対する感受性は、細胞受容体の存在による。

4, ウィルスの示す神経病原性は、E蛋白がになっており、ドメイン構造をとるE蛋白の、各ドメイン間の接合部位に生じる特定のアミノ酸変異が、ウイルスの神経病原性を決定している。

5, 細胞受容体と結合後に起こる、感染の成立に結びつくE蛋白の構造変化の効率が、ウイルスの病原性を決める。

単純ヘルペスウイルスの神経病原性 一ウイルスアクセサリー遺伝子の機能一

西山幸廣

名古屋大学医学部病態制御研究施設ウイルス感染研究部門

はじめに

単純ヘルペスウイルス (HSV) による脳炎は、稀ではあるが非流行性致死性脳炎の病因として重要な位置を占める。また、このウイルスは三叉神経節や脊髄後根神経節の神経細胞内に潜伏し、再活性化する事により様々な回帰発症を起こす。このようにHSVのライフサイクルにおいて神経細胞との相互作用は大きな意味をもつ。

一方、HSVは大型のDNAウイルスで、少なくとも74種の遺伝子を保有する。そのうちの約半数は培養細胞での増殖に必須ではないアクセサリー（非必須）遺伝子であるが、機能（生物学的役割）が明らかにされているものは少ない。我々は、ここ数年、HSVが保有するアクセサリーディテクトの同定、細胞内動態、分布などについて系統的に研究を進めてきた。本シンポジウムでは、これらのアクセサリーディテクトのうち神経細胞との相互作用において、重要だと考えられる3種の遺伝子産物 (UL39, US3, UL21)について我々の研究を中心に紹介する。

リボヌクレオチドレダクターゼと神経病原性

HSVはデオキシリボヌクレオチド代謝に関するウイルス独自の酵素を保有している。リボヌクレオチドレダクターゼ (RR)、デオキシウリジントリフオスファターゼ、チミヂンキナーゼ (TK) の3種だが、なかでもRRはデオキシリボヌクレオシド3リン酸 (dNTP) の供給に要の役割を担っている。Confluent monolayerを形成した培養細胞にHSVを感染させると、細胞内のdNTP量は急速に増大するが、RRを欠損した変異株 (hrR3) の感染ではそのような増大はほと

んど認められない。dTTPの供給においてもTKを介するsalvage経路よりRRを介したde novo合成系がHSV感染培養細胞では優位に働いている¹⁾。成熟マウスの脳内に直接ウイルスを接種して、野生株 (W)、RR欠損株、TK欠損株の病原性 (virulence) を比較すると、W株のLD50/PFUが約10なのに対し、両欠損株では50万以上になり、ほとんど病原性を示さない。しかし、ウイルスDNAは中枢神経内に潜伏感染の状態で保持され、数ヶ月経過した後にHSV 2型などのsuperinfectionによって感染性ウイルスとして回収される²⁾。

RR欠損株の特性を利用して、脳腫瘍(Glioma)に対する治療用ベクターとしての応用が検討されている。我々はヌードマウスにおいてヒトの肺臓癌、卵巣癌の腹膜播種モデルを作製し、RR欠損株投与の治療効果を検討した。その結果、これらのモデルでは抗ガン剤以上の優れた延命作用があることが明らかになった³⁾。

US3プロテインキナーゼとアポトーシス抑制

HSVは3種のプロテインキナーゼ (PK) をもつ。UL13遺伝子産物、US3遺伝子産物およびRRの大サブユニットのN末にPK活性がある。UL13PK、US3PKとともにC末側にcatalytic domainをもち、N末側にregulatory domainをもつ。いずれもserine/threonine kinaseだが、前者は酸性蛋白質を、後者は塩基性蛋白質を基質として好む^{4, 5)}。

US3PKの役割を明らかにするため、病原性の強いHSV-2 186を親株としてUS3欠損ウイルス (L1BR1)を作製し、その性状を比較した。

L1BR1はVero細胞での増殖性は親株とほとんど変わらないが、マウスに対する病原性において著しい差を示した。脳内接種ではRR欠損株と異なり1／10程度の低下に留まったが、腹腔内やfootpadへの接種では一万分の1以下にvirulenceが低下した。これらの末梢部では、L1BR1は一時的に増殖するものの急速なクリアランスを受けた¹⁰⁾。また、L1BR1は野生株と異なり、マクロファージでの増殖性を消失することがわかった。これらのことからUS3欠損株は宿主の非特異的防御機構を突破できないものと考えられた。一方、眼感染系での検討から、L1BR1の感染により角膜上皮細胞、三叉神経節神経細胞に著明なアポトーシスが誘導されることが明らかになった¹¹⁾。このようなアポトーシスは野生株やUS3復帰株の感染では認められない。以上の観察は、US3PKがアポトーシスの抑制に関与していることを示唆している。

アポトーシスの抑制にUS3PKがどのような機構で関与しているのかを明らかにするため、US3PKの発現系、発現細胞を作製し、様々な検討を行った。その結果、US3PKの発現はc-JUN N-terminal kinase (JNK)の活性化を抑制することが明らかになった。さらに、JNKの上流に位置するPKも抑制されることなどから、US3PKはJNKシグナル伝達系の抑制を介してアポトーシスを阻害している可能性が示唆された¹²⁾。詳細な機構は今後の課題として残されている。

UL21産物およびテグメント蛋白質の機能

ウイルス粒子はエンベロープ、カプシド、および両者の中間に位置するテグメントから構成される。我々は新たに10種のウイルス蛋白質が粒子の構成成分となっていることを見いだした^{9~11)}。従って、HSV粒子は少なくとも、42種のウイルス蛋白質を含むことになる。あらたに同定した蛋白質はすべてテグメント部分に

存在するが、機能については未知なものが多い。

UL21の真核発現系を作製し、Vero細胞に導入、発現させたところ、細胞はかなり長い突起様構造を形成し、かつUL21蛋白質は突起様構造内の微小管とほぼcolocalizeすることが示された。また、タキソール法で精製した微小管にUL21蛋白質が付随していくことが示された。様々なUL21 mutant proteinを作製し検討した結果、突起様構造を形成するにはN末端領域が重要であることが示唆された¹³⁾。この蛋白質は、ウイルス粒子の神経細胞内での輸送に関与している可能性がある。

おわりに

ヘルペスウイルスは様々なアクセサリー遺伝子産物をコードしている¹³⁾。MHC class I分子を特異的に抑制しCTLからの逃避に働く分子、抗体や補体からの逃避に関与する分子も知られている¹⁴⁾。アクセサリー遺伝子産物の機能を明らかすることは生物学的意義のみならず、ワクチンやベクター開発にも有用な情報を提供する。

文献

- 1.Daikoku T et al. J Gen Virol 72:1441-1444 (1991)
- 2.Yamada Y et al. J Infect Dis 164:1091-1097 (1991)
- 3.Kasuya H et al. J Surg Oncol 72:136-141 (1999)
- 4.Daikoku T et al. Virology 197:685-694 (1993)
- 5.Daikoku T et al. Virology 235:82-93 (1997)
- 6.Nishiyama Y et al. Virology 190:256-168 (1992)
- 7.Asano S et al. J Gen Virol 80:51-56 (1999)
- 8.Murata T et al. Genes Cells: in press (2000)
- 9.Yamada H et al. J Gen Virol 78:2923-2931 (1997)
- 10.Daikoku T et al. J Gen Virol 79:3027-3031 (1998)
- 11.Wada K et al. J Gen Virol 80:2423-2431 (1999)
- 12.Takakuwa H et al. 投稿中
- 13.西山幸廣 実験医学15:2343-2347(1997)
- 14.Yamashita Y et al. J Virol 68:7933-7943 (1994)

ワークショップ

～神経疾患とサイトカイン～

W-1 「ヘルペス脊髄炎の発症におけるTh2サイトカイン
とMCP-1の役割」

交野病院内科 中嶋 秀人

W-2 「単純ヘルペス脳炎・関連疾患におけるサイトカインの検討」
久留米大学医学部第一内科 西坂 慎也

W-3 「エンテロウイルス性髄膜炎における髄液中
サイトカインの経時的動態」
福島県立医科大学部医学部小児科 佐藤 晶論

W-4 「急性散在性脳脊髄炎とGuillain-Barré症候群における
神経栄養因子について」
山口大学小児科 市山 高志

ヘルペス脊髄炎の発症におけるTh2サイトカインとMCP-1の役割

中嶋秀人^{1,2}, 庄司紘史³, 花房俊昭², 大澤伸昭⁴, 鈴木富士夫⁵

交野病院内科¹, 大阪医科大学第一内科², 久留米大学第一内科³, 藍野学院加齢医学研究所⁴, テキサス大学内科⁵

目的

単純ヘルペスウイルス(HSV)による中枢神経感染症(脳炎, 脊髄炎, 髄膜炎)の発症と感染防御においてはT細胞反応を主とする細胞性免疫が重要であり, マウスのヘルペス脳炎モデルにおいてはtype 2 (Th2)サイトカインであるIL-4が感染を増悪させることが報告されている。Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)はケモカインの一つで中枢神経系炎症性疾患の患者から検出されると共に, 近年Th2反応を誘導することが報告されている。今回, 我々はHSV脊髄炎のマウスモデルを用いて脊髄炎発症と進行におけるTh2サイトカイン(IL-4, IL-10)及びMCP-1の役割を検討した。

材料と方法

8週齢のBALB/cマウスの左後脚足底にHSV2型(HSV-2)を皮下感染させた。感染2時間前, 2日後, 4日後にTh2サイトカイン(IL-4とIL-10の混合物), その抗体混合物(抗IL-4抗体/抗IL-10抗体), あるいは抗MCP-1抗体をこれらのマウスに腹腔投与した。一方, 対照群には生食を投与した。効果判定は感染後21日目の生存率を指標とし, 感染後に採取した脊髄組織中のウイルス量を標準プラーク法にて測定。また経時に採取した脾細胞, 髄液細胞(CSF細胞)を48時間培養し, 培養上清中のIL-4, IL-10, MCP-1産生量をELISAにて測定した。

結果

Th2サイトカインの影響: HSV-2感染マウス

は感染5-7日目よりウイルス接種脚の単麻痺を呈した後, 14日目にかけて対麻痺や膀胱直腸障害等の脳脊髄炎症状を呈した。0.5 LD₅₀のHSV-2感染マウスはIL-4/IL-10の投与により脊髄炎の進行が促進され全体の70%が脊髄炎で死亡した。また, 対照群の死亡率は20%であった。一方, 5 LD₅₀のHSV-2感染マウスに抗IL-4抗体/抗IL-10抗体を投与すると脊髄炎の進行は抑制され, 死亡率が100%から70%に低下した。IL-4/IL-10投与群の脊髄組織中のウイルス量は対照群に比し常時増加し, このマウス由来のCSF細胞のIL-4とIL-10の産生量は対照群に比し増加した。またIL-4とIL-10はCSF細胞中のCD4⁺ T細胞(Th2細胞)から産生され(表1), このTh2細胞の脊髄炎マウス(0.5 LD₅₀のHSV-2感染)への移入により死亡率が20%から80%に増加した。

MCP-1の影響: 抗MCP-1抗体投与群では対照群に比し脊髄炎の進行が抑制され死亡率も低下し, これらのマウス由来のCSF細胞は顕著なIL-4産生量の低下を認めた。脊髄炎マウス由来のCSF細胞は大量のMCP-1を産生し, その産生細胞はマクロファージであったが, 同じマウス由来の脾細胞はMCP-1を産生しなかった(表2)。

Cells	IL-4 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
CSF cells	128±32	180±30
CD4 T cells from CSF	242±40	280±20
CD8 T cells from CSF	48±16	34±14

表1 IL-4/IL-10 production of CD4 T cells from CSF cells of herpes myelitis mice

Cells from HSM mice	MCP-1 (ng/ml)
CSF cells	21.2 ± 3.5
CSF-Mφ	70.2 ± 6.8
CSF-T cells	<0.03

表2 MCP-1 production of various cells isolated from CSF of herpes myelitis mice

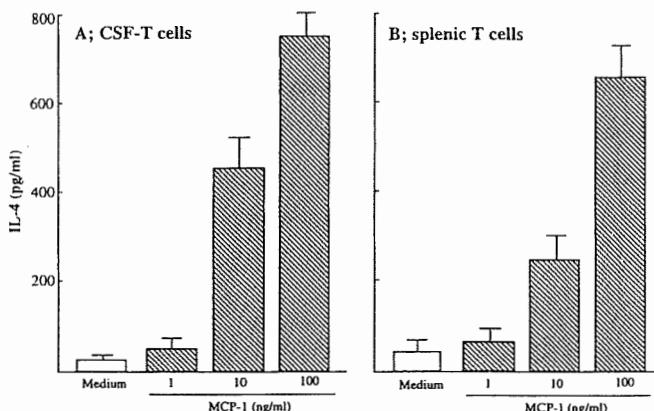


図1 IL-4 production of CSF-T cells or CSF T cells stimulated with MCP-1

CSF T細胞および正常マウスの脾T細胞をMCP-1刺激下で培養した時、これらの細胞のIL-4産生能がMCP-1添加量に依存して増加した(図1)。また脾T細胞は脊髄炎マウス由来のCSFマクロファージとの混合培養によりIL-4を産生し、この産生されたIL-4は抗MCP-1抗体によりブロックされた(表3)。以上よりTh2反応がマクロファージより産生されるMCP-1により誘導されることが示唆された。

考察

今回我々は、マウスのヘルペス脊髄炎の発症におけるTh2サイトカインの影響について検討した。その結果、ヘルペス脊髄炎の進行とともにTh2細胞が出現することが明らかになり、このTh2細胞が産生するIL-4やIL-10、さらにTh2反応優位の状態がHSVの増殖を引き起こし脊髄炎の増悪を招いたと考えられた。

Co-cultivation	anti-MCP-1 Ab	IL-4 (pg/ml)
NaiveT cells + Naive Mφ	No	<20
NaiveT cells + Naive Mφ	Yes	<20
NaiveT cells + CSF-Mφ	No	605 ± 88
NaiveT cells + CSF-Mφ	Yes	34 ± 5

表3 Effect of anti-MCP-1 antibody on IL-4 production by naive splenic T cells co-cultured with CSF macrophages

MCP-1は単球、メモリーT細胞、NK細胞に対する遊走因子であるが、MCP-1がIL-4産生を亢進させるというIn vitroの実験、MCP-1トランジエニックマウスにおいてTh1細胞性免疫が抑制されるという近年の実験報告から、MCP-1がTh2

反応を誘導することが想定されている。今回我々の検討により、ヘルペス脊髄炎マウス由来CSFマクロファージがMCP-1を産生することが明らかになり、HSV脊髄炎におけるTh2細胞の出現には、MCP-1が関与していることが示唆された。

文献

- 1) Nakajima H. et al. Herpes simplex virus myelitis: Clinical manifestations and diagnosis by polymerase chain reaction method. Eur Neurol 39: 163-7, 1998.
- 2) Nakajima H. et al. A pathogenic role of Th2 responses on the severity of encephalomyelitis induced in mice by herpes simplex virus type 2 infection. J Neuroimmunol, 2000 (in print)
- 3) Nakajima H. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 enhances the severity of HSV-induced encephalomyelitis through the stimulation of Th2 responses. J Neuroimmunol, 2000 (in submission)

単純ヘルペス脳炎・関連疾患におけるサイトカインの検討

西坂 慎也*、西村 靖子*、今泉 登史宏*、藤本浩*、綾部 光芳*、庄司 紘史*
市山 高志**

*久留米大学医学部第一内科 **山口大学医学部小児科

目的

髄液中のサイトカインの動態が中枢神経内の免疫、炎症病態を直接反映している可能性がある。我々は、TNF- α 、IL-6、IL-1 β を測定し、成人ヘルペス脳炎とその関連疾患におけるTNF- α 、IL-6、IL-1 β を測定し、疾患と後遺症との程度との関連を検討した。

対象・方法

対象は19才から73才までの男性11名、女性11名で、単純ヘルペス脳炎5例、非ヘルペス性急性辺縫系脳炎4例、急性散在性脳脊髄炎3例、対照としてギラン・バレー症候群6例の急性から亜急性期の髄液を用いた。

ELISA法にてTNF- α 、IL-6、IL-1 β の測定を行い、約3ヶ月後の後遺症の程度(0;後遺症無し、1+;社会復帰ができた症例、2+;家庭復帰が出来た症例、3+;死亡例や長期入院が必要だった症例)との相関を検討した。

結果

各症例でのTNF- α 、IL-6、IL-1 β を表1に示した。症例11は、ヘルペス脳炎の死亡例。髄液中のTNF- α の経時的変動はなかったが、IL-6は入院時2430pg/mlと著明な上昇を認め、死亡直前のIL-6も362pg/mlと高値を示した。症例22は急性散在性脳脊髄炎と診断され、軽度の後遺症をきたした症例。髄液中のTNF- α 、IL-1

β の経時的変動はなかったが、入院時IL-6 849pg/mlと著明な上昇を認め、ステロイドの投与後、症状の改善とともに26pg/mlと低下し、約1ヶ月後に退院となった。

後遺症別のIL-6値を図1に示す。重度の後遺症をきたした症例の内訳は、急性散在性脳脊髄炎1例、非ヘルペス性脳炎2例、ヘルペス性脳炎2例であった。そのうち4例でIL-6は高い傾向を示していた。

市山らは小児脳炎急性期にTNF- α 、IL-6、IL-1 β を測定し、IL-6の高値例は、予後と相關していることを報告している。我々が検討した成人脳炎予後不良例でも、3種類のサイトカインのうち、TNF- α 、IL-1 β の変動は認められなかつたが、IL-6は高値を示した。特に急性散在性脳脊髄炎の症例で顕著で、ヘルペス性脳炎でも高値を示す症例があった。また、重度の後遺症を残す症例では、疾患に関わらずIL-6は高値であり、後遺症の程度との相関傾向がみられた。

考察

インフルエンザ脳症では、インフルエンザウイルスによる血管内皮細胞障害がIL-6に関与している。ヘルペス脳炎および関連疾患ではインフルエンザ脳炎と同様の機序、もしくは、ウイルスの直接感染によるastrocyteやmicrogliaからのIL-6の放出が考えられる。

表1.ヘルペス脳炎・関連疾患とサイトカイン

患者	性別	年令	疾患	後遺症(重症度)	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)
1~6	M:3名,F:3名	25~69	GBS	0	<4.4	<0.7	<3.9
7.	M	17	HSE	1+	<4.4	512	13.2
8.	F	19	"	1+	<4.4	<0.7	<3.9
9.	F	45	"	2+	<4.4	15.9	<3.9
10.	F	60	"	3+	<4.4	28.7	-
11.	M	71	"	3+	<4.4	2430	-
12.	F	19	non-HSE	3+	<4.4	93.9	<3.9
13.	M	45	"	3+	<4.4	93.5	<3.9
14.	F	56	"	1+	<4.4	<0.7	<3.9
15.	F	64	"	1+	<4.4	73.9	<3.9
16.	M	34	ALE	2+	<4.4	28.5	<3.9
17.	M	35	"	1+	<4.4	33.6	-
18.	F	60	"	2+	<4.4	<0.7	<3.9
19.	F	73	"	2+	<4.4	11.9	-
20.	M	21	ADEM	1+	<4.4	1049	<3.9
21.	M	27	"	3+	<4.4	4378	22.1
22.	M	27	"	1+	<4.4	849	<3.9

GBS:ギラン・バレー症候群

ALE:辺縁系脳炎

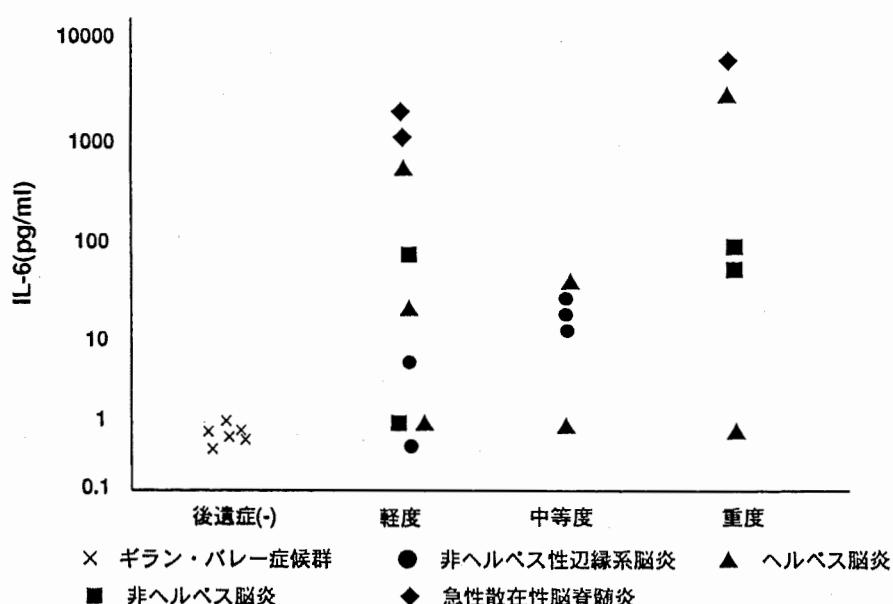
HSE:ヘルペス脳炎

non-HSE:非ヘルペス脳炎

ADEM:急性散在性脳脊髄炎

後遺症:0;無し 1;軽度 2;中等度 3;重度

図1.後遺症とIL-6の変動



結論

今回、我々の成人ヘルペス脳炎とその関連疾患における検討では髄液中のIL-6高値例と予後との相関傾向が示唆されたが、今後症例数を増やし、さらに検討が必要である。

- 1) T.Ichiyama,MD et al. Tumor necrosis factor- α ,Interleukin-1 β ,and Interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Neurology 1998;407-411
- 2) 庄司 紘史. 医学のあゆみ Vol.189 No.12 1996.6.19;943-946

文献

エンテロウイルス性髄膜炎における 髄液中サイトカインの経時的動態

佐藤晶論、細矢光亮、本泉健、鈴木仁

福島県立医科大学小児科

【目的】

ヒトのウイルス性髄膜炎におけるサイトカインの病態形成への関与の仕方について検討するため、エンテロウイルス性髄膜炎の髄液を材料として、サイトカイン濃度の経時的推移を観察した。

【対象と方法】

1. 対象

1997年6月から12月までに、臨床症状から髄膜炎と診断した患児のうち、髄液中にエンテロウイルス遺伝子を検出した86例を対象とした。その内訳は、髄液細胞数の増加がない（細胞数 $10/\mu\text{l}$ 未満）群が11例、好中球優位の細胞数増加がある（細胞数 $10/\mu\text{l}$ 以上）群が48例、およびリンパ球優位の細胞数増加がある（細胞数 $10/\mu\text{l}$ 以上）群が27例であった。

悪性腫瘍寛解期に経過観察のため採取された髄液14検体をコントロール群とした。

2. PCR法によるウイルス遺伝子の検出

患児から採取した髄液全検体について、エンテロウイルスに対するPCR法により、ウイルス遺伝子の検出を行った。

3. 髄液中サイトカイン濃度の測定

86例を対象として、髄液中 interleukin-6 (IL-6)、IL-8 濃度を測定した。また、繰り返し腰椎穿刺を行った21例から髄液53検体については interferon- γ (IFN- γ)、IL-10 および

transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 濃度についても測定し、その経時的变化を検討した。髄液中 IL-6、IL-8、IFN- γ 、および IL-10 濃度はそれぞれ、human IL-6 ELISA kit、human IL-8 ELISA kit、human IFN- γ ELISA kit および human IL-10 ELISA kit (いずれも ENDOGEN 社) を用いて測定した。また、髄液中 TGF- $\beta 1$ 濃度の測定には human TGF- $\beta 1$ ELISA kit (R & D Systems 社) を用いた。

4. データ解析

繰り返し腰椎穿刺を行った21例について、PCR 法により髄液中にエンテロウイルス遺伝子を検出し得た急性期の検体と、ウイルス遺伝子が消失した回復期の検体についての髄液中サイトカイン濃度の比較検討には Wilcoxon 符号付順位和検定を用い、危険率 5%をもって有意と判定した。

【結果】

1. 患者背景と臨床症状について

対象症例の髄液中にエンテロウイルス遺伝子を検出した86例を、髄液細胞数が増加した75例（細胞数増加群）、それら75例中、経過観察のために腰椎穿刺を繰り返し施行した21例（再穿刺実行群）、髄液細胞数に増加がない11例（細胞数非増加群）の3群に群別し、その患者背景および臨床症状について比較検討した。細胞数増加群と再穿刺実行群との間には、患者背景および臨床症状について有意差がなかった。髄

液採取までの平均病日について、細胞数増加群と細胞数非増加群の間で比較すると、細胞数非増加群で有意に短かった。

2. PCR 法の結果について

繰り返し髄液を採取した 21 例では、2 回目、3 回目および 4 回目の腰椎穿刺を施行したのがそれぞれ、21 例、9 例および 2 例で、これら髄液 32 検体中にはウイルス遺伝子を検出できなかった。

3. 髄液中のサイトカイン濃度の経時的推移について

IL-6、IL-8 および IFN- γ 濃度について、急性期の髄液中濃度は、回復期よりも有意に高値であった。

抗炎症性サイトカインの IL-10 と TGF- β 1 濃度について、回復期の髄液中濃度は、急性期より有意に高値であった。

4. 各病期における髄液中 IL-6 と IL-8 濃度について

髄液中にエンテロウイルスが検出された急性期の 86 検体を、髄液細胞数に増加がない 11 検体、好中球優位の細胞数増加がある 48 検体、およびリンパ球優位の細胞数増加がある 27 検体に分類すると、髄液中 IL-6 濃度はコントロール群に比較していずれも高値であった。また、これら 3 群の髄液中 IL-8 濃度についてもコントロール群に比較して高値であった。一方、繰り返し髄液を採取した 21 例の回復期 32 検体を、細胞数増加のある 20 検体と細胞数に増加のない 12 検体に分類し、その髄液中 IL-6 と IL-8 濃度についていずれも低値であった。コントロール群の濃度の平均 +3 標準偏差をカットオフ値とすると、急性期の細胞増加群の髄液中 IL-6 と IL-

8 濃度について、それぞれ 68/71 (95.8%) と 73/75 (97.3%) で高値であったが、回復期では全例低値であった。急性期の細胞数非増加群において髄液中 IL-6 と IL-8 濃度が高値であったのは、いずれも 7/11 (63. 6%) で、髄液中 IL-6 濃度高値例と IL-8 濃度高値例は一致した。

86 例の髄液中 IL-6 と IL-8 濃度の間で強い正の相関関係が認められた。

【考察】

同一症例において、経時に採取した髄液を検体として、炎症性サイトカインである IL-6、IL-8 および IFN- γ 、および抗炎症性サイトカインである IL-10 と TGF- β 1 の髄液中濃度を測定した。炎症性サイトカインはいずれも髄液中にウイルスが存在する急性期には高値を示し、ウイルスが排除された回復期には低下した。一方、抗炎症性サイトカインは回復期に上昇し、以後、約 10 日間高値を維持した。つまり、髄腔内よりウイルスが排除される時期に一致して、免疫応答が炎症性サイトカイン主体から抗炎症性サイトカイン主体へとスイッチしたことが確認された。これは、これまで動物モデルで観察されてきたサイトカインの推移¹⁾と一致する。私達の結果は、ウイルス感染においても、その程度に差はあるが細菌感染と同様のサイトカインの経時的推移、免疫系の誘導がなされることを示している。すなわち、ウイルス性髄膜炎はヒトの免疫応答機構を考える上で、貴重な情報を提供しうる疾患であると考えられた。

【参考文献】

- 1) Utsunomiya I, Nagai S and Ohishi S. Sequential appearance of IL-1 and IL-6 activities in rat carrageenin-induced pleurisy.
J Immunol 1991;147:1803-1809

急性散在性脳脊髄炎とGuillain-Barré症候群における 神経栄養因子について

市山高志*、西河美希*、伊住浩史*、林 隆*、庄司紘史**、古川 漸*

*山口大学小児科、**久留米大学第一内科

目的

急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) と Guillain-Barré症候群 (GBS) など脱髓性疾患での脱髓、髓鞘の再生におけるサイトカインの関与は未だ明らかでない。ADEM、GBSでの神経栄養因子 (ciliary neurotrophic factor: CNTF、brain-derived neurotrophic factor: BDNF、leukemia inhibitory factor: LIF) と 髓鞘に対する直接傷害作用を有するtumor necrosis factor- α (TNF- α) の生物学的活性を反映するsoluble TNF receptor (sTNFR) の髄液中、血清中の動態を検討した。

対象と方法

対象はADEM12名（男7名、女5名；2歳～26歳、平均8.7歳）、GBS9例（男6名、女3名；2歳～14歳、平均10.3歳）。疾患コントロールは急性脳炎・脳症14名、細菌性髓膜炎17名、無菌性髓膜炎24名。対照群は25名。方法は髄液中および血清中CNTF、BDNF、LIF、sTNFRをELISAキット（R&D社）を用いて経時的に測定した。

結果

ADEM

急性期に髄液中sTNFRが12例中7例で上昇、血清中sTNFRは9例中1例で上昇（図1）。髄液中sTNFR上昇群は正常群に比して髄液中ミ

エリン塩基性蛋白 (MBP) が有意に高値だった ($p < 0.05$)。髄液中CNTFは急性期では12例中1例に上昇が見られたが、回復期では全例上昇（図2）。疾患コントロール、対照群では有意な上昇はなかった。定量化は行っていないが、回復期髄液中CNTF高値例でMRI上の病変が広範囲な傾向にあった。

GBS

髄液中sTNFRが9例中2例で上昇、血清中sTNFRは9例中3例で上昇（図1）。血清中sTNFRはdisability indexと相関した ($r = 0.715, p < 0.05$)。髄液中CNTFは9例中3例で上昇（図2）。

BDNF、LIFは髄液中、血清中とも各疾患で有意な上昇はなかった。

考察

ADEMにおいて急性期に髄液中sTNFRが上昇しMBP値と関連があることから、TNF- α が急性期の病態に関与していることが示唆された。回復期に髄液中CNTFが上昇し、病変の範囲と関連が示唆されることからremyelinationに関与していると思われた。

GBSにおいて血清中sTNFRがdisability indexと相関することから、TNF- α が急性期の病態と関連していることが示唆された。

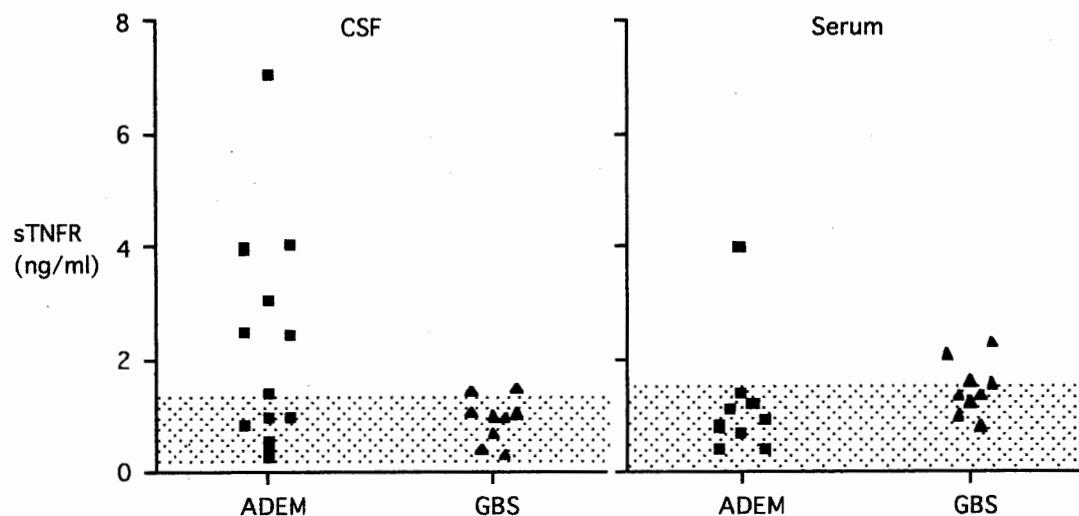


図1. ADEMとGBSにおける髄液中、血清中sTNFR値

:対照群の平均値±2SD

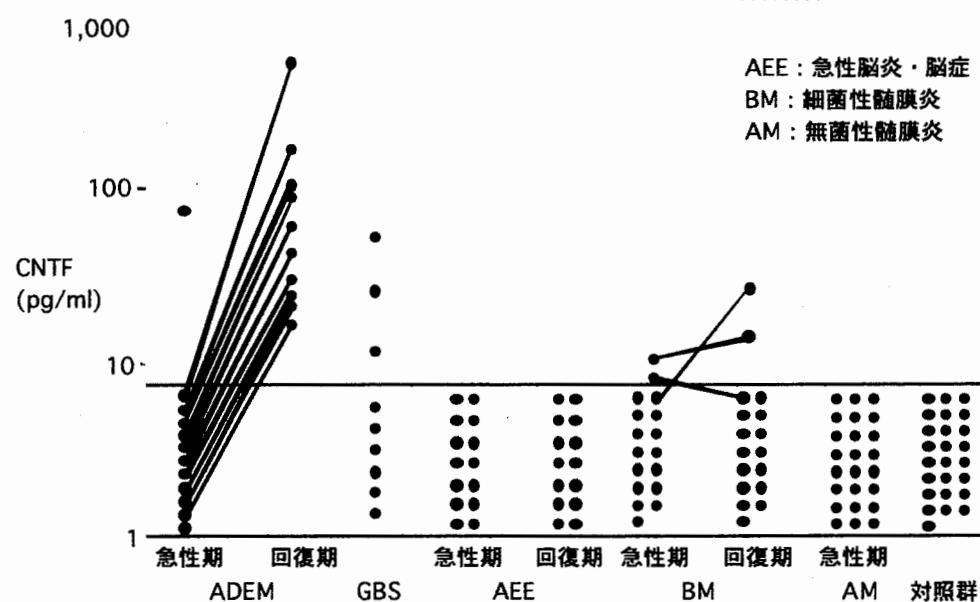


図2. 各神経疾患の髄液中CNTF値

結論

ADEMにおいて急性期に髄液中sTNFRが上昇しMBPと関連した。回復期に髄液中CNTFが上昇し、病変の範囲との関連が示唆された。

GBSにおいて血清中sTNFRが1/3の症例で上昇し、disability indexと相関した。

文献

- 1) Selmaj K. et al. Tumor necrosis factor

mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. Ann Neurol 23: 339-346, 1988

- 2) Louis J.C. et al. CNTF protection of oligodendrocytes against natural and tumor necrosis factor- α induced death. Science 259: 689-692, 1993

- 3) Sharief M.K. et al. Elevated serum levels of tumor necrosis factor- α in Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol 33: 591-596, 1993

サテライトセミナー

「インフルエンザ脳炎・脳症の現状と対策」

札幌市立病院小児科

富樫 武弘

インフルエンザ脳炎・脳症の現状と対策

市立札幌病院小児科 富樫武弘

はじめに

毎年冬になると、規模の違いはあれ、インフルエンザが流行する。この流行中に小児が高熱から極めて早期に、意識障害や痙攣などの神経症状を呈し、生命予後の悪いわゆる急性脳炎・脳症(以後本症と略す)を発症する事が知られた。札幌市小児科医会は1994/1995シーズンから、北海道内の本症の実態を調査し始め、既に全国に公表してきたが、今回は1998/1999シーズンまでの5シーズンの発症状況を報告する。

方法

各シーズンの終わりに近い3月中旬に、北海道内で小児科医が常駐しており、入院施設を有する94病院の小児科医長にアンケートの葉書を送付した。その内容はその地の流行状況、インフルエンザと考えられる患者の入院数、重症合併症の病名と数などである。このうち脳炎・脳症ありと返答した施設には、さらに2次アンケートを送付して、各症例の詳細を聞いた。市立札幌病院は以前から厚生省インフルエンザ流行予測事業の定点病院に指定されており、外来を訪れる発熱小児の咽頭あるいは鼻スワブを、年間を通して採取している。この材料は北海道衛生研究所のウイルス部門で培養細胞に接種され、分離ウイルスが同定された。その結果は同定後すぐにFAXによって市立札幌病院に知らされた。

結果

1994/95シーズンは順にA(H1N1)、A(H3N2)、Bの流行があり12例の本症が、1995/96シーズンは順にA(H1N1)、A(H3N2)の流行があり14例の本症が、1996/97シーズンは順にA(H3N2)、Bの流行があり5例の本症が、1997/98シーズンはA(H3N2)の単独流行があり22例の本症が、1998/99シーズンは順にA(H3N2)、Bの流行があり11例の本症が報告された。すなわち5シーズンで合計64例の本症の発症であり年12.8例となった。(表1)

発症年齢は、9カ月から12歳に及び平均±SDが3.8±2.9歳であり、5歳未満が47例(73.4%)を占めていた。(図男42例女22例で性比は1.9:1であった。発熱から神経症状発現までの期間が短いのが特徴的で、平均±SDが1.9±1.9日であった。予後を見ると、死亡した者が28例(43.8%)、神経学的後遺症のあった者が12例(20.3%)、軽快した者が23例(35.9%)であった。

臨床症状は発熱と意識障害が100%にみられ、痙攣が79.7%に、咳嗽、鼻汁がそれぞれ50.0、39.1%に見られた。検査所見では脳波異常が82.2%、脳CT異常、脳MRI異常がそれぞれ73.2、64.7%に、血清AST/ALT異常が60.9%、血糖上昇が47.6%、凝固異常が31.3%に見られた。凝固系異常のあった20例中16例が死亡(死亡率80.0%)、ALT/LDHの異常高値をとった41例中25例が死亡(死亡率61.0%)、脳CT異常が確認された41例中21例が死亡(死亡率51.2%)しており、これらの異常のあった症例の予後の悪さが示唆された。

アスピリンを解熱剤として使用された症例はなく、インフルエンザワクチン接種の既往は皆無であった。

考察

1994/95シーズンから1998/99シーズンまでの5シーズンに北海道で発症したインフル

エンザ脳炎・脳症は64例であり、年平均12.8例発症した事になる。もし全国に万遍なく本症が発症したものとすれば、年平均250例発症する事になる。厚生省は1999年1月から3月までの4カ月に発症した本症の全国調査を行い、217例の発症を確認した。これによると本症は全国いずれの地方にも発症しており、発症年齢、臨床症状、検査所見、予後いずれを比較しても、筆者らの1994/95シーズン以後に報告したものと同一であった。唯一の違いは性比であり全国調査では1:1、筆者らのそれは1.9:1であり男に多かった。

筆者らは本症患児の脳脊髄液中のIL-6、TNF- α の定量を行い別に報告した。急速な経過をとり死亡した2例のこれらの値が極めて高値であった。またこのうちの1例が剖検されており、脳幹組織の瀰漫性の水腫、血管内小血栓、血漿蛋白の血管外漏出の所見が得られ、脳以外にも間質性肺炎、間質小血管内血栓、小腸陰窩壊死などの病理所見が得られた。これらの検査所見や病理所見から、全身の血管内皮細胞障害(vascular endothelial cells)、血管脳閥門破綻が本症の発症機転と考えられる。

治療法としては、心血管系や呼吸器系の全身集中管理、脳浮腫対策、抗痙攣剤投与、DIC対策、高サイトカイン対策を行い、A型インフルエンザが原因とされた場合には、アマンタジン投与を行う。高体温に対して脳低体温療法が試みられる。近年A、B両型ウイルスに有効なニューラミニデース阻害剤(Zanamivir, Oseltamivir)が開発され、わが国での使用される日も近い。

本症がウイルス血症を介して発症するいくつかの証拠が挙げられている。血液中にウイルスに対する中和抗体が存在すれば、ウイルス血症の段階でウイルスの全身播種が阻止される筈である。現行の不活化ワクチンの幼児への接種が、インフルエンザ予防もさる事ながら、本症のような重症合併症予防を目標として、さらに普及する事を望むところである。

文献

- 1) 富樫武弘。インフルエンザワクチンの現状とその有効性。Medical Digest48(5):6~9, 1999
- 2) Takehiro Togashi. Influenza-associated acute encephalitis/encephalopathy in childhood. Asian Medical Journal42(8):382-389, 1999
- 3) 富樫武弘。インフルエンザに備える。インフルエンザ脳症。JIM9(11):993-995, 1999
- 4) 富樫武弘、古田博文、松薗嘉裕、他。インフルエンザ流行期に発症した小児急性脳炎・脳症。日本小児科学会雑誌103(12):1202-1209, 1999
- 5) 富樫武弘。インフルエンザ疾患とその変貌。遺伝54(1):52-55, 2000
- 6) 富樫武弘。小児の脳炎・脳症の治療—インフルエンザ。総合臨牀49(2):306-309, 2000
- 7) 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平、他。インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査。日本医事新報N○3953:26-28, 2000

表1. インフルエンザ流行期の小児期脳炎・脳症
(北海道、1994/95～1998/99、5シーズン)

	'94/95	'95/96	'96/97	'97/98	'98/99	合計
北海道におけるインフルエンザの流行	A(H1N1), A(H3N2),B	A(H1N1), A(H3N2)	A(H3N2), B	A(H3N2)	A(H3N2), B	
症例	12	14	5	22	11	64
性(男/女) (性比)	9/3	9/5	3/2	15/7	6/5	42/22 (1.9:1)
平均年齢 (歳)	3.1 (1-9)	3.9 (1-10)	5.0 (0-12)	4.5 (1-11)	2.5 (1-4)	3.8±2.9 (0-12)
発熱-神経 症状(日)	2.5 (1-6)	2.9 (0-10)	3.2 (2-5)	1.2 (0-3)	0.8 (0-1)	1.9±1.9
転帰						
死亡	6	7	3	7	5	28 (43.8%)
後遺症	3	2	1	6	1	13 (20.3%)
軽快	3	5	1	9	5	23 (35.9%)

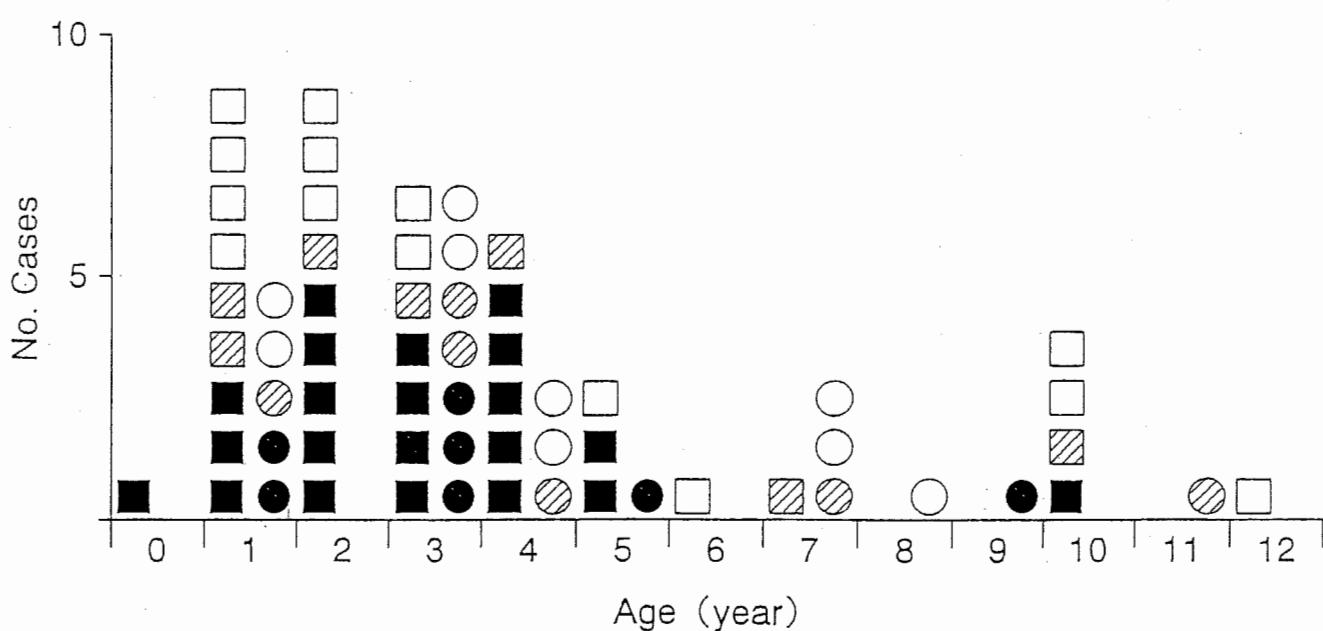


図1. インフルエンザ流行期の小児急性脳炎・脳症の年齢別、性別、予後別発症状況
 (北海道、1994/95～1998/99、5シーズン)
 □男、○女、■●死亡、○□後遺症、○□軽快

一般演題

目 次

1. 単純ヘルペスウイルス 1型脊髄炎の1例	21
久留米大学第一内科 東 公一	
2. 3回の再発を繰り返し単純ヘルペスウイルス が原因と考えられた髄膜脳炎の1例	23
大分県立病院神経内科 永富文子	
3. 単純ヘルペス脳炎後の広汎な大脳白質病変を認めた一例	25
日本大学医学部神経内科 塩田宏嗣	
4. 両側海馬にGd-DTPAによるring enhancementを認め, ^{99m} Tc-HMPAO シンチグラフィーで、前頭葉、頭頂葉、後頭葉の広範な集積低下を認めた 単純ヘルペス脳炎	27
川崎医大神経内科 逸見祥司	
5. リアルタイムPCRによる髄液中HSVゲノム定量の検討	29
北里大塚ウイルス検査研究所 和山行正	
6. 胸部帶状疱疹後に出現した舌下神經單麻痺	31
横浜市立大学神経内科 瀬川文徳	
7. 水痘ウイルスによる脳梗塞の1例	33
山口大学小児科 伊住浩史	
8. ヒトヘルペスウイルス 6型による脳炎の一例	35
山梨医科大学小児科 下山 仁	
9. 3例のAIDSに合併したサイトメガロウイルス性神経炎の治療からみた 神経学的予後（抗CMV療法とCMV脳炎発症との関係）	37
東京都立駒込病院神経内科 林 栄治	
10. 生後3ヶ月以下に髄液中よりエンテロウイルスが検出された児の2歳時における CBCLによる行動評価	39
東京医科大学小児科 河島尚志	
11. Theilerウイルス(TV)の生物学的性状におけるL*蛋白の役割	41
金沢医科大学脳神経外科学教室 山本治郎	
12. PML剖検例におけるJCV調節領域の構造と組織との関連	43
東京大学医科学研究所ウイルス感染 余郷嘉明	
13. 劇症・致死性のガス産生中枢神経感染症 一症例報告と文献的考察一	45
愛知医科大学医学部第4内科 高橋正彦	
14. 抜歯後に発症し、髄膜炎を伴った両側海綿静脈洞血栓症の一例	47
黒石市国民健康保険黒石病院神経内科 布村仁一	

15. 健常成人に発症した海綿静脈洞および目窩部の細菌性感染症と考えられる 眼球運動障害4症例の検討	49
三重大学神経内科 小澤竜三	
16. 地誌的見当識障害で発症した予後良好な神經梅毒の一例	51
山梨医科大学神経内科 新田清明	
17. hu-PBL-NOD SCIDマウスを用いたHIV脳症動物モデル	53
東京医科歯科大学脳神経機能病態学 三浦義治	
18. 非ヘルペス性辺縁系脳炎と考えられた一例	55
東京慈恵会医科大学神経内科 森田昌代	
19. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の高齢発症例	57
久留米田大学第一内科 東 公一	
20. 精神症状で発症し、その後意識障害発熱を呈した非定型脳炎	59
横浜市立大学神経内科 濑川文徳	
21. 隆液PCRよりアスペルギルス髄膜炎と考えられた症例	61
東京女子医科大学神経内科 宮崎一秀	
22. アスペルギルス感染症が関与していると考えられた 海綿静脈洞部内頸動脈破裂の1例	63
東海大学医学部神経内科 松田 博	
23. 慢性クリプトコッカス髄膜炎の経時のMRI変化	65
岡山大学神経内科 奈良井恒	
24. クリプトコッカス髄膜炎に対しアンフォテリシンB・ フルシトシン併用療法中に生じた無顆粒球症の検討	67
松戸市立病院神経内科 南雲清美	
25. HIV非感染者に発症したトキソプラズマ脳炎の一例	69
NCNP国府台病院神経内科 黒川克朗	
26. ブタ回虫感染による脊髄炎の一例	71
九州大学神経内科 小副川学	
27. 1998、99年度インフルエンザ流行期にみられた骨格筋障害の検討	73
社会保険中京病院神経内科 伊藤瑞規	
28. 右片側痙攣と左側の周期性癲癇型放電を示し、後にMRI上左側頭葉に 異常信号域を認めたインフルエンザ脳症の18歳女性例	75
東京慈恵会医科大学神経内科 栗田 正	
29. 1998-99冬季インフルエンザ関連脳炎・脳症について	77
名古屋大学小児科 伊藤嘉規	
30. パプアニューギニアのSSPE；高地における麻疹予防接種と 麻疹の実態についてのケースコントロールスタディ	79
日本大学神経内科 三木健司	

31. パプアニューギニア (PNG) の亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) ；東部高地州 (EHP) での麻疹予防接種と麻疹の実態についての症例分析	81
日本大学総合科学研究所　　高須俊明	
32. SSPE に対するリバビリン静注療法の試み	83
福島県立医科大学小児科　　細矢光亮	
33. 進行期の Creutzfeldt-Jakob 病 1 症例での脳 MRI 所見	85
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学　　石橋　哲	
34. ヒト乾燥硬膜移植後に発症したと考えられたCreutzfeldt-Jakob disease(CJD) の 1 剖検例	87
大分県立病院神経内科　　佐竹真理恵	
35. 痴呆と姿勢時振戦で発症し condon 102点変異を伴った Gerstmann-Sträussler-Scheinker病の 1 剖検例	89
埼玉医科大学　　島津智一	
36. ライソゾーム修飾薬剤による感染型プリオソ蛋白の沈着阻害	91
九州大学大学院医学研究院脳研病理　　堂浦克美	
37. 非定型的な臨床徴候を呈した <i>Campylobacter jejuni</i> 感染後の Guillain-Barre 症候群の 1 例	93
山口大学医学部神経内科　　三隅俊吾	
38. ウイルス性脳炎を先行感染とした ADEM の 2 例	95
福島県立医大神経内科　　青木智子	
39. 本邦における多発性硬化症患者脳脊髄液よりの C.Pneumoniae 抗原の検出	97
University South Florida College of Medicine　　池島秀明	
40. 西ナイル脳炎の実験室診断法：日本脳炎との鑑別	98
国立感染症研究所ウイルス第一部　　高崎智彦	
41. 本邦の各種神経感染症における小児例の割合	100
日本大学医学部神経内科　　亀井　聰	

演題番号 1

単純ヘルペスウイルス1型脊髄炎の1例

久留米大学第一内科 東公一、西坂慎也、今泉登史宏、藤本浩、綾部光芳、庄司紘史
鹿児島大難治ウイルス研 栄鶴義人

はじめに

単純ヘルペスウイルス(HSV)による脊髄炎は主としてHSV2型によるとされ、壊死性脊髄症との異同も論議されており、予後不良な疾患である。経過の良好であったHSV1脊髄炎を報告する。

症例

60歳、男性。

既往歴：性器ヘルペスの既往はなし。

現病歴：■■■年5月8日左上半身(Th7以下)のしびれ感が出現し、5月24日近くの病院を受診し、翌日MRIを施行されたところ、Th7～9に異常信号病変を認めた。5月27日当院外来受診、脊髄炎疑いで5月31日入院となった。

入院時所見：バイタル徵候異常なし。

一般理学的所見：腹部で蠕動運動低下

神経学的所見：意識正常、脳神経領域に異常なし。項部硬直などの髄膜刺激症状認めず。上肢の粗大力、トーヌス異常なし。下肢では左側痉性、近位4、遠位3、腱反射では上肢正常、左下肢++、Chaddock陽性 Babinski陰性。歩行は跛行を呈す。温痛覚左 Th 3以下過敏、左 L1領域帶状に疼痛を認める。振動覚5秒と低下。小脳症状なし、Romberg陽性。

膀胱・直腸障害認め、つよい便秘を示した

検査所見：赤沈 8mm/1hr、血算、生化学所見は電解質正常範囲、心電図、胸部X-P 正常

胸髄MRI：Th3～9 異常信号病変を認める。

髓液所見；細胞数 9/mm³、蛋白 50mg/dl、糖 63mg/dl、MBP 1.4ng/dl、OCB(-)。血清HSV CF64倍、HSV EIA IgM 0.21、IgG96.9。6月1日の髓液からHSV nested PCR陽性、10日後のPCRは陰性、血清のHSV CF32倍。

治療と経過：副腎ステロイドのパルス療法後歩行障害は若干増悪し、ステロイドとアシクロビル 1.5g/日で併用投与を行った。神経症状の改善を示しリハビリのため7月11日転院となった。

考察

左上半身のしびれで発症、下肢麻痺、MRI異常を示し、髓液PCRでHSV1型陽性、抗体価高値を認め、HSV1型脊髄炎と診断。数例の報告がみられるが、本例の場合経過が良好である点特徴的である。

結語

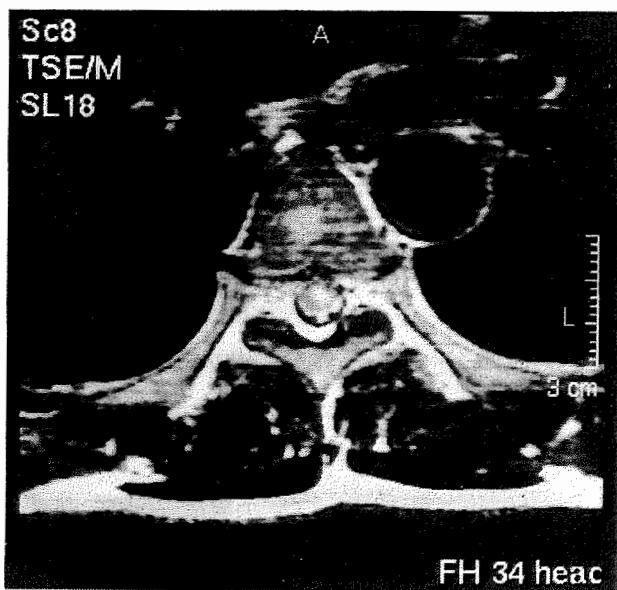
HSV1型脊髄炎は自験例を含め7例の報告例がみられる。HSV2型脊髄炎では悪性腫瘍に随伴した脊髄炎、脊髄症が少なくないが、HSV1型脊髄炎はいずれも特発性で、5例生存例である特に本例では経過良好であった点が特徴的であるといえる。また、HSV皮膚病変や易感染性の存在もなかった点も特徴的であるといえる。

MRI T2 像、矢状断；T₃～6で高信号病変を認める。水平断では、左後索優位に認める。



文献

- 1) Hideto Nakajima et al. Herpes simplex Virus Myelitis: Clinical Manifestations and Diagnosis by the Polymerase Chain Reaction Method. Eur Neurol 39:163-167/1998
- 2) Wilhelm Kuker et al. MRI follow-up of herpes simplex virus (type I) radiculomyelitis. NEUROLOGY 52.1102-1103/1999



演題番号 2

3回の再発を繰り返し単純ヘルペスウイルスが原因と考えられた髄膜脳炎の1例

永富文子*、花岡拓哉*、橋口良也*、佐竹真理恵*、法化岡陽一*、永松啓爾*
栄鶴義人**

*大分県立病院神経内科

**鹿児島大学医学部付属難治性ウイルス疾患研究センター

はじめに

単純ヘルペス脳炎(herpes simplex encephalitis,HSE)は、典型的には急性発症で側頭葉に局在性をもつ重症脳炎である。近年、PCR法によって非典型的な症例の報告も認められるようになった。今回、我々は3回の再発を繰り返し、PCR法により単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus,HSV)が原因と考えられた髄膜脳炎の1例を経験したので報告する。

症例

患者：26歳の女性。

主訴：頭痛、発熱。

既往歴：18歳時に口内炎を伴う髄膜脳炎を発症しステロイド療法で軽快している。24歳時にも髄膜脳炎となり、アシクロビル及びステロイド療法にて、2週間程で後遺症なく改善した。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：[REDACTED]年6月19日頭痛、微熱が出現し、22日には39℃となり、嘔吐を伴い、頭痛も増悪し、6月23日当科入院となった。

入院時現症：身長146cm、体重36kg、血圧99/63mmHg、脈拍68分・整、体温38.2℃、胸腹部異常なく、口内炎、皮疹は認めなかった。

神経学的所見：意識は清明、脳神経に異常なし。項部硬直、Kernig signも陰性。

運動系、感覚系ともに正常。DTRは全て正常で病的反射も陰性であった。

入院時検査所見：血算、生化学とともに異常なく、炎症反応も認めなかった。血清学検査では、RF、ANA陰性。血清免疫グロブリンは正常。ACE、リゾチームも正常であった。髄液所見では初圧145mmH₂O、細胞数は38/mm³(单核球38)、蛋白は57mg/dlと軽度増加していた。髄液細胞診に異常なし。血清、髄液のPCR法でCMV、VZV、HHV6はいずれも陰性であった。HSV抗体価は陰性であったが、HSV-DNAのPCR法では、血清及び髄液とともに陽性で、HSV type1が検出された。頭部CT、MRIに異常所見は認めなかった。

臨床経過(表1)：入院後、同日夕方より意識障害が出現し、JCS 30となり、脳波で4～7Hzの全般性徐波の散発を認めた。25日には髄液細胞数も192/mm³、蛋白79mg/dlと上昇し、脳波所見も含めて髄膜脳炎と診断した。治療として、ステロイドパルス療法及びアシクロビル投与により、7月下旬には症状及び髄液細胞数も正常化した。

表1.臨床経過			
第1回目入院 5/14~6/8)	第2回目入院 7/30~8/25)	第3回目入院 6/23~7/30)	
PSL80mg	MethylPSL1g	40mg	
	Acyclovir 1g		
発熱	▲	▲	
頭痛	▲	▲	
意識障害	▲	▲	
髄液細胞数 (/mm ³)	151 33	112 16	192 10
髄液蛋白 (mg/dl)	190 43	86 35	79 32
髄液HSV-PCR	(-)	(-)	(+)

考察 :

本例は、頭痛、発熱、意識障害で発症した髄膜脳炎で、入院時のHSV-DNAは血清及び髄液で陽性であり、7月下旬には、血清、髄液とともに陰性化したことからHSVが原因と考えられた。HSEは典型的には急性発症で側頭葉に局在性をもつ重症脳炎であり、その中に一旦治療により症状が軽快してもその後、再燃する予後不良な症例¹⁾も報告されている。一方、発作間欠期に全く症状を認めず再発を繰り返す症例²⁾や、Mollaret's髄膜炎³⁾⁴⁾の病態を呈しHSVが原因と考えられた症例の報告も散見される。HSVによる再発性脳炎は小児⁵⁾ではしばしば報告されているが、成人では我々が検索した限りでは、Tylerらの報告1例²⁾のみであった。彼らの症例は、47歳男性、4年間で8回の再発があり、再発時の髄液中PCR法でHSV-DNAが陽性であり、HSEと確定診断されている。治療として、アシクロビル及びステロイド療法により症状は軽快している。本例も8年間で3回の再発を認め、HSV抗体は陰性であったが、PCR法により確定診断された。アシクロビル及びステロイド療法により、後遺症なく寛解し、予後は良好であった。

(表2)

表2.再発性の単純ヘルペス脳炎(成人例)

	K.L.Tylerら (Neurology,1995)	本例
症例	47歳、男性	26歳、女性
再発	8回/4年間	3回/8年間
HSV-PCR	(+)	(+)
HSV抗体	(+)	(-)
治療	PSL+Acyclovir	PSL+Acyclovir
予後	軽快	寛解

結論 :

1. 3回の再発を繰り返した髄膜脳炎でHSVが原因と考えられた1例を報告した。

2. 再発性のHSEは成人はまれで、確定診断として、発症初期のHSV-DNA PCR法が有用と考えられた。

文献 :

- Dix R.D et al ; Recurrent herpes simplex encephalitis: Recovery of virus after Ara-A treatment. Ann Neurol 13:196-200, 1983
- Tyler K.L et al ; Recurrent brainstem encephalitis associated with herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid. Neurology 45:2246-2250, 1995
- Tedder D.G et al ; Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. Ann Intern Med 121:334-338, 1994
- Picard F.J et al ; Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2 infection. Neurology 43:1722-1727, 1993
- Capentier M.B et al ; Relapse of herpes simplex encephalitis. J Child Neurol 10:363-367, 1995

演題番号 3

単純ヘルペス脳炎後に広汎な大脳白質病変を認めた一例

塩田宏嗣、志方えりさ、津田浩昌、鈴木 裕、大石 実、水谷智彦

日本大学医学部神経内科

目的

単純ヘルペス脳炎(以下HSE)は、側頭葉、大脳辺縁系を主座とする脳炎で、単純ヘルペスウイルス(以下HSV)の増殖による神經細胞破壊、灰白質障害が中心の病態と考えられている。今回我々はHSE後に広汎な大脳白質病変を認めた一例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症例

症例は48歳、女性。現病歴では、■年3月28日より39℃台の発熱を認め、29日精査目的で当院内科入院。翌30日未明より痙攣、意識障害を呈し当科転科となった。転科時現症では発熱(体温38.0℃)、意識障害(JCS 20点)、髄膜刺激症候を認めた。転科時検査所見では尿糖(1+)、CRP 0.28 mg/dlと軽微の上昇を示した以外他の血液生化学検査では異常を認めなかった。血清HIV抗体陰性、CD4/CD8比は0.87であった。3病日の初回髄液所見では有核細胞数320/μl(单核:多形核 = 850:111)、蛋白76 mg/dlと高値、さらに髄液HSV-DNAも陽性であった。その後の経過でもHSV抗体価の経時の上昇と髄腔内抗体産生所見を認めHSE確実例と診断した。3病日の初回脳波所見では全般性徐波化(6-7 c/s θ)を認めたがPSDは認めなかった。画像所見では頭部単純CT(3病日)および頭部MRI(4病日)にて異常を認めなかつたが19病日の頭部MRI T1-Gd画像にて、左側の前頭葉/島部/側頭葉先端の大脳皮質にGd増強効果を認める病巣を検出した。

治療として3病日からAciclovir (ACV)を、次いでVidarabine (Ara-A)併用で加療し、意識レベルは10病日頃より改善し、反対に運動性失語が明らかになった。髄液所見の改善が遅く、Ara-Aの追加投与を行っていたが、58病日のCTで左前頭葉皮質下白質に広汎な低吸収域を認めた。画像上の大脳白質病変は、72病日の頭部

MRI T2強調画像にても左前頭葉さらに右前頭葉皮質下白質にも高信号域として拡大傾向がみられた。この間、明らかな臨床神経症状の進展/増悪はなかったものの、メチルプレドニゾロンパルス療法(73-75病日)を施行し、さらに引き続いてデキサメサゾン10mg/日より漸減しながら96病日までステロイドを継続使用した。なお大脳白質病変が出現後施行した髄液所見では、蛋白濃度およびIgG indexは、各々71 mg/dl(61病日)、2.3(76病日)と高値、HSV-DNAは陰性(72病日)であった。臨床症状の変化としては74病日と81病日に計2回散発性の全身痙攣がみられた。100病日の頭部MRI T2強調画像では、大脳白質の高信号の広がりと信号強度の低下がみられ、102病日で退院した。

以後抗痙攣薬を使用し外来通院中である。痙攣は、1回/1-2ヶ月の頻度で痙攣発作をみたものの、246病日を最後に以後認めず、運動性失語も改善してきている(■年.7月現在)。222病日、354病日に施行した頭部MRI T1-Gd画像、FLAIR画像では白質信号異常は残存し、左側脳室拡大が認められている。

考察

HSE後に、広汎な大脳白質病変を認めた報告例¹⁻⁶と本例の比較を表に示す。全例本邦例であり、上段2例は小児例、本例を含む下段4例は成人例である。最初のHSEの病巣は灰白質主体であり、その後に大脳白質病変が出現している。出現病日は最短28病日、最長で240病日にわたり、本例では58病日であった。白質病変の広がりは、最初のHSEの灰白質病巣を中心にさらに広汎に認めている。白質病変の出現にともなう臨床症状の変化は5例中3例ではっきりしたもののがなく、本例でも散発性の痙攣以外の目立った症状の出現、増悪はなかった。報告例の髄液所見では記載のあった3例で蛋白濃度上昇が、

HSE後に広汎な大脳白質病変を認めた症例報告と自験例との比較

報告者	年 齢 性	出現 病日	病変分布	大脳白質病変出現時の臨床所見および治療とその経時的变化							後遺症
				臨床症状 の変化			髄液所見			治療	経時的 変化
				細胞数	蛋白	HSV-DNA	MBP	IgG index			
田村ら (1990/96)	2 男	58		特になし	13	92	/	12.2	/	(-)?	残存 (軽減) (右片麻痺)
Takanashi ら(1997)	11 女	28		特になし	/	/	/	/	/	(-)	消失 (49病日) 全治
駒田ら (1996)	34 男	60	全例とも、 はじめての HSEの病 変部位優 位でさら に広汎に 分布	特になし	正常	90	/	/	/	(-)?	残存 (不变) (ADL要介助)
高津ら (1997)	20 男	82		意識障害 痙攣	6	99	/	3.5	3.1	バルス	残存 (やや 軽減) (右片麻痺)
法化岡ら (1998)	52 女	240		独語 失見当識	/	/	/	/	/	ACV バルス	残存 (記憶力障害) 高度
自験例 (1999)	48 女	58		痙攣	15	71	(-)	2.4	2.3	ACV バルス	残存 (軽減) (運動性失語) 軽度

/ : 記載なし

1例でMBPおよびIgG index の高値がみられた。また白質病変の経時的变化は、報告例では消失から不变と幅が広く、本例ではステロイド投与後白質病変の軽減がみられた。

HSE後に、広汎な大脳白質病変をきたす病態機序として、ワーラー変性の可能性⁴⁾についての言及はあるが、多くの報告で免疫アレルギー的機序^{1)-3), 5), 6)}による浮腫や脱髓が推測されている。本例でもこれまでの報告と同様、髄液蛋白濃度の増加、IgG index の上昇、髄液HSV-DNA陰性、さらにステロイド投与後白質病変が軽減していることなどから、HSVによる直接的障害より、免疫アレルギー的機序などの何らかの間接的白質障害が示唆される。このメカニズムの詳細は不明であるが、Meyding-Lamadeら⁷⁾⁻⁹⁾によれば、HSE臨床例⁷⁾およびHSE動物モデル⁸⁾にて、HSE後に脳MRI異常が慢性進行する症例が存在することが指摘されており、HSE動物モデルで、脳内HSVが検出されなくなった後も長期にわたり、脳内iNOS活性の亢進が持続することから、NOを介した間接的神経障害の可能性⁹⁾が推測されている。

結語

単純ヘルペス脳炎後に広汎な大脳白質病変を認めた一自験例について、報告した。本例の大脳白質病変の病態/発現機序として、単純ヘルペス脳炎後に何らかの免疫学的アレルギー機序で生じた可能性があり、症例の蓄積と今後の検討を要すると考えた。

文献

- 1) Tamura T, et al: Diffuse white matter lesions associated with herpes simplex encephalitis as observed on magnetic resonance imaging simplex encephalitis. Brain & Dev 18: 150-152, 1996
- 2) 田村忠久他: 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
- 3) Takanashi J, et al: Longitudinal MR imaging and proton MR spectroscopy in herpes simplex encephalitis. J Neurol Sci 149: 99-102, 1997
- 4) 駒田茂昭他: MRI上広汎な白質病変を示した単純ヘルペス脳炎. 神經内科 45: 59-61, 1996
- 5) 高津竜太郎他: 二峰性の経過をとり広範白質病変を認めた単純ヘルペス脳炎の一例. Neuro-infection 2: 35-39, 1997
- 6) 法化岡陽一他: 興味ある頭部MRI所見を呈した単純ヘルペス脳炎難治例. Neuro-infection 3: 55-56, 1998
- 7) Meyding-Lamade U, et al: Herpes simplex virus encephalitis: chronic progressive cerebral magnetic resonance imaging abnormalities in patients despite good recovery. Clin Inf Dis 28: 148-149, 1999
- 8) Meyding-Lamade U, et al: Herpes simplex virus encephalitis: chronic progressive cerebral MRI changes despite good recovery and low viral load-an experimental mouse study. Eur J Neurol 6: 531-538, 1999
- 9) Meyding-Lamade U, et al: Herpes simplex virus encephalitis: long-term comparative study of viral load and the expression of immunologic nitric oxide synthase in mouse brain tissue. Neurosci Lett 244: 1-4, 1998

演題番号 4

両側海馬に Gd-DTPA による ring enhancement を認め、^{99m}Tc-HMPAO シンチグラフィーで、前頭葉、頭頂葉、後頭葉の広範な集積低下を認めた単純ヘルペス脳炎

逸見祥司*、大澤裕*、砂田芳秀*

*川崎医大神経内科

症例

神経症状が記憶障害に止まり、両側海馬にGd-DTPAによるring enhancementを認め、SPECT上、広範な大脳半球の集積低下を示し、治療によりいずれも改善を認めた単純ヘルペス脳炎症例を経験したので報告する。

症例：64歳男性。

主訴：見当識障害、記録力障害。

現病歴：[REDACTED]年3月19日、頭痛、発熱が出現した。22日、日時が分からぬ失見当識、少し前の会話の内容を覚えていない記録力障害、数日前の出来事や、去年の海外旅行について覚えていないエピソード記憶障害が出現した。4月3日、頭部CTで両側海馬に低吸収域病変が描出された。4日、川崎医大神経内科へ入院した。

入院時現症：一般理学的所見は、特記事項なし。神経学的所見では、意識清明で、見当識障害、エピソード記憶障害、近時記憶障害を認めた。意味記憶、即時記憶は保たれた。HDS-Rは19点で、日時や場所の見当識障害、3つの言葉の遅延再生障害が目立った。WAIS-Rは、IQ = 79(言語性IQ = 85、動作性IQ = 67)。脳神経、運動系、感覺系に異常はなかった。

検査所見：末梢血、電解質は正常。生化学は肝機能障害を認めた。抗Hu抗体、各種腫瘍マーカー(NSE等)、抗GQ1b抗体は、いずれも陰性だった。

髄液所見：細胞数86 /mm³(L 85, N 1)で、糖は44 mg/dl(血糖114 mg/dl)と軽度低下した。蛋白 120 mg/dlと上昇し、IgG index 1.10と高値だった。PCRによる髄液HSV-DNAは陰性だった。

HSV抗体価(EIA)：入院時(第17病目)，血清IgM 2.5, IgG 61.1, 髄液IgM 1.6, IgG 2.0で、IgGは、血清・髄液とも有意な上昇を認めた。血清/髄液抗体価比は、IgM 1.6で20以下だった。

脳波所見：9Hzのα波が後頭葉優位に出現し、7Hzのθ波が少量混在した。軽度の大脳機能の障害が唆された。経過中、PLED s やPSDは認めなかった。

MRI：4月4日(第17病目) T1強調像では、海馬に限局した淡い低信号域を認め、Gd-DTPA造影後、両側海馬に明瞭なring enhancementが描出された。FLAIR法では、海馬だけでなく両側側頭葉内側のより広範な領域に高信号域を認めた。

^{99m}Tc-HMPAO SPECT：4月4日(第17病目)両側前頭葉、頭頂葉、後頭葉の集積低下を認めた。

経過：3月19日の脳炎症状出現から2週間以上対症療法のみ行われたが、発熱、頭痛は消失し、入院日(4月4日)、神経症状は記憶障害に止まり、意識や人格は保たれた。入院日よりAcyclovir点滴静注(1500 mg/日)を計10日間施行し、見当識障害、記録力障害、エピソード記憶障害に一定の改善がみられた。髄液細胞数、蛋白、IgG indexも改善した。4月21日(第34病日)、MRI再検では、海馬のring enhancementは一部淡くなつたが、依然として描出され、22日よりステロイドバルス療法を1クール施行した。28日(第41病日)の髄液HSV抗体価はIgM 0.8, IgG 0.3と低下した。5月2日、退院した。22日(第65病日)、MRI再検では、海馬のring enhancementは消失し、病巣は傷痕様になった。FLAIR法では、海馬、両側側頭葉内側の高信号域はほぼ消失した。同日のSPECT

では、両側大脳半球の集積は正常化した。

考察

本例は神経症状が記憶障害に止まり、比較的経過良好な脳炎だが、血清・髄液のHSV抗体価の上昇や血清/髄液抗体価比より単純ヘルペス脳炎と診断した。抗Hu抗体、各種腫瘍マーカー、抗GQ1b抗体はいずれも陰性で、辺縁系脳炎や辺縁系障害を伴うビュッカーシュタッフ型脳幹脳炎は否定的だった。

単純ヘルペス脳炎とGd-DTPA増強法については、側頭葉内側の均一な増強効果が報告されている^{1, 2)}。本例のような海馬のring enhancementは検索した限りでは報告がなく貴重と考えた。Acyclovirやステロイドパルス療法で消失し、病巣の活動性をよく反映した。

単純ヘルペス脳炎急性期のSPECT像については、側頭葉の集積が亢進するとともに、遠隔効果として前頭葉の集積が低下することが報告されている³⁻⁵⁾。本例では、発症からSPECT撮影までに17日経過していたことを考慮せねばならないが、前頭葉に限らず、大脳半球全体に広範な集積低下を認めたことが特徴的だった。加療にて海馬病変の活動性が低下すると、大脳半球の集積は可逆性に回復した。

結語

両側海馬にGD-DTPAによるring enhancementを認め、SPECT上、広範な集積低下を示した単純ヘルペス脳炎症例を経験した。Acyclovirやステロイドによる治療で、ring enhancementや広範な大脳集積低下は改善を認めた。

文献

- 1) 廣西昌也ら. MRI Gd増強法により病変部位が同定された単純ヘルペス脳炎の1例. 臨床神経 30 : 1099-1103, 1990
- 2) Switzer P et al. Gd-DTPA enhanced MRI of herpes simplex encephalitis: a case report. Clin imaging 15 : 121-124, 1991
- 3) 今村徹ら. 単純ヘルペス脳炎のsingle photon emission CT - 患側側頭葉の高集積とともに前頭葉低集積所見の意義について -. 臨床神経 31 : 1182-1185, 1991
- 4) Launes J et al. Diagnosis of acute herpes simplex encephalitis by brain perfusion single photon emission computed tomography. Lancet : 1188-1191, 1988
- 5) Caparros-Lefebvre D et al. Cognitive and psychiatric impairment in herpes simplex virus encephalitis suggest involvement of amygdalo-frontal pathways. J Neurol : 248-256, 1996

演題番号 5

リアルタイム PCR による髄液中 HSV ゲノム定量の検討

和山 行正*、福井崇史**

北里大塚ウイルス検査研究所*、大塚アッセイ研究所**

[目的]

ウイルス感染症における脳炎・脳症の診断に有用な検体検査法の一つとして可能性のある、ウイルスゲノムを定量的に測定出来るリアルタイム PCR 法を用い、髄液中単純ヘルペスウイルス (HSV) ゲノムを測定し、若干の知見を得たので報告する。

[材料と方法]

1) 材料として、健常者ボランティア 70 名の血液及び HSV 感染による脳炎が疑われた 5 症例 7 検体の髄液及び 2 症例 3 検体の血清を用い測定した。

また、標準株として HSV 1 型 HF 株・2 型 UW268 株、HSV 1 型・2 型臨床分離株各 1 株、Varicella Zoster Virus WI-38 株 (VZV)、Cytomegaro Virus AD 169 株 (CMV)、Epstein-Barr Virus P3HR-1 株 (EBV) を用いた。

2) 方法として、抗体検査は酵素抗体法 (E I A 法) (ディド・ベーリング社製) により、髄液の IgG グロブリンクラス別抗体は、10 倍・100 倍の 2 点を、患者血清の IgG グロブリンクラス別抗体は、231 倍・2310 倍の 2 点を測定し、両対数グラフの縦軸に吸光度を、横軸に希釈倍数をプロットし、吸光度が陽性を示す最大希釈倍数を求めた。また、IgM グロブリンクラス別抗体はキット添付説明書に準じて測定した。健常者ボランティア検体は、キット添付説明書に準じて IgG・IgM の各グロブリンクラス別抗体値を測定した。

2) 検体よりの HSV ゲノムの抽出は、QIAamp DNA Mini Kit (Q I A G E N 社製) をキット添付説明書に準じて用いた。

定量検査に関しては、リアルタイム PCR 法により HSV の U L 領域 major capsid protein に設定したプライマー及び TaqMan プローブにより、ABI 7700 (パーキンエルマー社) システムにて 50 サイクル PCR 後解析

する HSV ゲノムの定量測定を実施した。

基礎的検討として、リアルタイム PCR 法は健常者ボランティア 70 名の血漿・白血球を測定するとともに測定可能範囲・特異性試験・感度試験・同時再現性・日差再現性等を検討した。また、スタンダードは HSV 標準株 (1 型) ゲノムをベクター p CR 2.1 に挿入、常法により作成した。

[結果]

1) スタンダードを用いた測定範囲の検討で 1×10^0 ~ 1×10^7 コピー / ml (1×10^1 ~ 1×10^6 コピー / well) まで測定出来た。

基礎的検討より今回用いたリアルタイム PCR 法の最小検出感度は 2×10^0 コピー / ml (2×10^0 コピー / well) であった。

2) 特異性試験にて HSV 以外の使用したヘルペス群ウイルス株とは反応しなかった。

3) リアルタイム PCR 法のスタンダード・コントロール低濃度 (L-100 コピー / ml)、中濃度 (M-10,000 コピー / ml)、高濃度 (H-1,000,000 コピー / ml) の 10 回測定の同時再現性は L/M/H ともに CV 3.6% 以下であった。また、同様に日差再現性も 2% 以下であった。

4) 健常者ボランティアの血漿におけるリアルタイム PCR 法の結果はすべて検出感度以下 0 コピー / ml であった。また、同時に測定した E I A 法 IgG 抗体陽性率は 60% であった。

5) 髄液中 HSV ゲノムは 5 症例 5 検体に 53 ~ $13,000$ コピー / ml の範囲で検出された。それぞれの髄液抗体値は 10 倍 ~ 1,200 倍であった。

(表 1) 感度試験により再現性の点から検出感度以下であると考えた症例 3 は 53 コピー / ml であった。症例 3 の髄液抗体値は 80 倍であった。また、経時的に追えた症例 5 は、初回検出後 2 週間目にて検出感度以下 0 コピー / ml となつた。髄液と同時に採血された症例 1・症例 5 の血清からは、ウイルスゲノムは検出されなかっ

表1. 隹液中HSV抗体価とウイルスゲノム量

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
抗体価(倍)	10	40	80	320	80
ゲノム量(copy/ml)	680	450	53	13,000	1,200

た。(0 コピー／m l) 血清抗体価は、それぞれ 10,240 倍、1,280 倍であった。症例 5 の血清抗体価は、初回検査後 1 週間目も 1,280 倍と変化しなかった。

[考察]

基礎的検討結果から本法は、他のヘルペス群ウイルスと交差反応せず、更にホモロジーサーチの結果でも他のウイルス・細菌・ヒト遺伝子とも交差反応せず特異性が高いものと考えられる。また、同時再現性・日差再現性が C.V.3.6% 以下と非常に良好であること（データには示していないが市販キットの PCR 定量法は C.V.約 1.0 % 程度—キット添付説明書）、測定範囲も $1.0E+0.2 \sim 1.0E+0.7$ コピー／m l と広いこと等からウイルスゲノム定量検査法として非常に有用と考える。また、抽出から定量・結果解析までの所用時間も 3 時間と非常に短いことからも有用な検査法と考える。

今回検討した隨液検体中 1 症例で 53 コピー／m l と検出感度（最小検出感度 200 コピー／m l）を下回る結果であったことから、感度設定に問題のある可能性が示唆された。森島らは小児における単純ヘルペス脳炎の診断法として PCR 法の重要性とその検出感度（2～5 コピー／検体）の必要性を強調している。また亀井らも 100 コピー／m l 以下の最小検出感度の必要性を強調している。それらの点からも、今回隨液 $100 \mu l$ から抽出処理を行い最小検出感度 200 コピー／m l という結果を得たが、処理検体量を増加させるなどを含めてより高感度にする必要があると考える。

しかしながら、HSV ゲノムが定量的かつ再現性良く検出出来たこと、1 症例ではあるが初回検出後（1,200 コピー／m l）から 2 週間にて検出感度以下 0 コピー／m l となつたことなどから、HSV 感染による脳炎等の診断に本法による検査法が有用である可能性が示唆され

たと考える。ただ、本法における隨液中の最小検出感度をどのコピー数に設定するのが適切か等、今後症例を追加して更に検討を重ねることが肝要と考える。

[結論]

最小検出感度の検討を含めて、今後症例検討をしていかなければならないが、リアルタイム PCR 法は遺伝子定量検査としてヘルペス脳炎等の診断に有用な検査法になると考える。

[文献]

- 1) Kamei S, et al. J Neurosurg Psychiatry, 1994 ; 57 : 1112-1114
- 2) Morishima T, et al. J. Med. Virol, 1993
- 3) Machida U, et al. J. Clin. Microbiol, 2000 ; 38 : 2536-2542
- 4) 本藤 良：感染・炎症・免疫 19 : 328
-337, 1989
- 5) Rowley A. H, et al. Lancet. 1990 ;
335 : 440-441
- 6) Stocki E, et al. J. Med. Virol. 1991 ;
32 : 77-82

演題番号 6

胸部帶状疱疹後に出現した舌下神経単麻痺

瀬川文徳、黒岩義之
横浜市立大学神経内科

はじめに

舌下神経単独麻痺は比較的まれな病態である。我々は血清、髄液の帶状疱疹ウイルス抗体価の有意な上昇を伴った舌下神経単麻痺の1例を経験したので報告する。

症例

50歳、女性。3週間前に右前胸部に帶状疱疹出現し、近医皮膚科よりacyclovir 1200mgを処方され一週間内服し、皮疹は軽快・消失していた。4月、左後頭部痛を自覚し、翌日、しゃべりづらさ、食事中に口腔の左側に食物がたまるごとに気づき来院された。来院時、一般身体学的には異常なく、胸部皮疹も消失していた。神経学的には左舌筋の軽度の萎縮と舌挺出で左に変位し、左上歯下歯に舌先を触れることができなかった。左舌下神経麻痺以外に、その他脳神経に異常はみられなかった。四肢筋力、深部腱反射も正常で、病的反射はみられなかった。知覚は頭部を含めて異常はなかった。髄膜刺激症状もみられなかった。

一般血液生化学検査ではコレステロール 290mg/dlと高脂血症を認める以外、明らかな異常はなかった。血清ウイルス抗体価の検査では帶状疱疹ウイルス IgG(EIA)抗体価が、発症5日目で64と有意に上昇していた。髄液検査では、細胞数2/3、糖73mg/dl(血糖123mg/dl)、蛋白は57mg/dlと軽度の上昇を示した。髄液帶状疱疹ウイルス IgG(EIA)は3.8と軽度上昇し、血清/髄液抗体価比[antibody ratio; 正常>20]は16.8と低下し、また抗体価指数[antibody index; (髄液/血清抗体価比)/(髄液/血清アルブミン比); 正常<2]は8.91と有意に上昇していた。帯状疱疹IgMおよび単純ヘルペスウイルス IgG、サイトメガロウイルス IgG、EBウイルス IgG、その他のウイルス抗体価の有意な上昇はみられなかった。オリゴクローナル IgGバンドは検出せず、ミエリン塩基性蛋白の上昇もみられなかった。PCR法による髄液および血清の検討では帯状疱疹DNAは検出されなかった。頭部CT検査、舌下神経管撮影では異常は認められなかった。Prednisolone 60mgの経口投与を開始したところ、徐々に、構音障害、舌の萎縮が改善しはじめ、約3ヶ月で歯列をすべて舌先でな

ぞれまで回復した。左上歯下歯に舌先をよく触れるようになり、左口腔に食物がたまることもなくなった。6ヶ月後頃、多少右上歯の外側に舌先をもつていくことが多少困難なことを自覚したが、これも自然に軽快した。

血清帶状疱疹ウイルス IgG(EIA)抗体価は、帶状疱疹ウイルス IgG(EIA)抗体価は、1ヶ月後には32.3、5ヶ月後には20.0、8ヶ月後には18.8と有意に減少した。5ヶ月後の髄液検査では髄液中の帶状疱疹 IgG抗体もカットオフ値以下に低下した。

考察

舌下神経単麻痺は、腫瘍、動脈瘤、外傷、炎症など種々の疾患で引き起こされ、比較的まれではあるが、日常診療でしばしば経験される病態である。原因となる疾患が明らかでなく、特発性である症例も多いが、原因となるウイルス感染が明らかな症例もいくつか報告されている。伝染性単核球症(EBウイルス)、単純ヘルペスウイルスによる舌下神経単麻痺の報告¹⁾はあるが、帶状疱疹ウイルス感染に伴う舌下神経単麻痺の報告は、我々の調べ得た範囲ではなかった。

髄液中の細胞、帶状疱疹抗体は、皮疹のみで髄膜刺激症状のない帶状疱疹症例でも増加することが報告されている。通常は帶状疱疹の皮疹の出現後1-2週間で血清帶状疱疹抗体価はピークに達しそれ以後は減少する。本症例では、舌下神経麻痺出現時には皮疹出現より既に3週間経っており皮疹自体もACV内服にて消失していること、帶状疱疹抗体価が舌下神経麻痺の出現時に高値で、舌下神経麻痺の症状軽快とともに約1ヶ月で急速に有意に低下していること、髄液の帶状疱疹抗体価指數も発症時に高くその後低下していること、また、胸部帶状疱疹の経過中には特に神経痛の自覚もなく、その他帶状疱疹脊髄炎の合併の所見もないことから、やはり今回の舌下神経麻痺自体に、帶状疱疹感染が大きく関与していると考えられる。

帯状疱疹ウイルスは、様々な脳神経障害を引き起こすことが知られている²⁾。三叉神経障害による感覚障害、第VII, VIII神経麻痺が主体のRamsay Hunt症候群が多い。帯状疱疹に伴う脳神経障害の特徴として①高齢者に多い、②皮疹出現後1~5週間後に脳神経障害が出現し、③皮

疹出現側にのみ出現し、④運動麻痺は2~3ヶ月以内に回復することなどがあげられている。帯状疱疹に伴う脳神経障害の発生機序に関しては、必ずしも明らかにはなっていない。

帯状疱疹に伴い下部脳神経障害を合併した症例も多数報告されている。従来の報告では、頸静脈孔に近接する舌咽神経節か迷走神経節に潜伏していたウイルスが再感染を起こし、神経吻合を介して頸静脈孔付近で舌咽、迷走、副神経に感染を起こし、下部脳神経麻痺をきたしたと考察されていた。

Lapresle³は、C2~4領域を中心とした頸部帯状疱疹で多発脳神経障害を呈した症例で、選択的血管撮影を施行し、上行咽頭動脈の描出が不良であることを証明した。帯状疱疹に伴う脳神経障害の発生機序に、ウイルスによる直接障害ではなく、血管炎を介した虚血性の機序を考えている。このことは、一部のウイルス感染は血管炎を起こしやすく、特に帯状疱疹ウイルスによる様々な中枢神経合併症は、大血管および小血管に血管炎を介したものであると考える近年の報告⁴⁾とあわせてみると大変興味深い。この症例において、帯状疱疹ウイルス感染があったことは、皮疹の出現、血清検査、髄液検査から、確実ではあるが、左舌下神経麻痺出現の3週間前にあった皮疹は、対側の右胸部であり、皮疹出現部が舌下神経と解剖学的に離れている。帯状疱疹ウイルスの感染が皮疹の周囲の神経を介し舌下神経に波及したことは考えにくく、髄液の細胞数の増加もないことから髄液を介した波及も考えにくい。この症例では、血管撮影は施行していなかったが、高脂血症があり、血管障害をきたしやすく、血行性に波及した帯状疱疹ウイルスが上行咽頭動脈の頸静脈枝の血管炎を引き起こし、虚血性脳神経障害を起こしたとする方が説明がしやすいと考えられた。上行咽頭動脈の血管障害が原因とされる下部脳神経障害の症例^{5,6)}が他にもいくつか報告されており、今後注意していくべき機序と考えられる。

帯状疱疹に伴い舌下神経単麻痺をきたしたまれな一例を報告した。今後、帯状疱疹感染に伴う脳神経障害において、血管炎を介した機序を考慮にいれる必要があると思われる。

文献

- 1) 中島一夫, 岸本俊子, 内山哲ら: 高血清单純ヘルペスウイルス抗体価を伴うisolated hypoglossalneuropathy. 神經内科25: 141-145, 1986.
- 2) Morgan Capner P, Crofts MA, Sharp JC: Cranial nerve involvement in herpes zoster. Lancet 1: 668, 1979.
- 3) Lapresle J, Faux N: Unilateral involvement of IX, X, XI and XII in cervical zoster. Cranial nerve contribution to vascular pathology. J Neurol Sci 52: 351-357, 1981
- 4) Donald H. Gilden DH, Kleinschmidt Demasters BK, Laguardia JJ, et al: Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. New Engl J Med 342: 635-645, 1999.
- 5) Caparros Lefebvre D, Girard Buttaz I, Leclerc X, et al: Unilateral palsy of the glossopharyngeal, vagus and hypoglossal nerves. Rev Neurol 150: 236-238, 1994
- 6) Devaize JL, Rouanet J, Cellerier P, et al: Benign paralysis of the last 4 cranial nerves. Arguments in favor of an ischemic mechanism. Presse Med 14: 1328-1330, 1985.

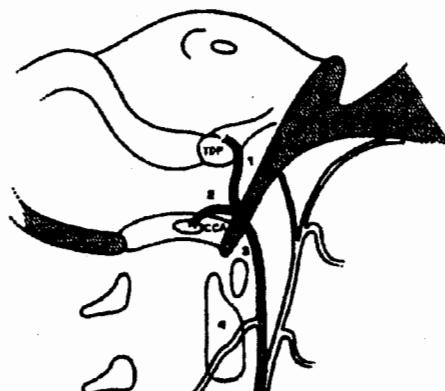


図1 上行咽頭動脈の走行。頸静脈孔枝(1)、舌下神経枝(2)に血管障害があると下部脳神経症候群を呈する。

演題番号 7

水痘ウイルスによる脳梗塞の1例

伊住浩史、吉富友美**、西河美希*、市山高志、林 隆、古川 漸

山口大学小児科、鼓ヶ浦整肢学園小児科*、梅田病院小児科**

はじめに

水痘後の微細脳梗塞は水痘の稀な合併症として知られている。水痘罹患後に発症した脳梗塞例を経験し、頭部MRAが診断に有用だったので報告する。

入院1週目と3週目に左上肢の脱力発作を認め、2度目の発作後から左上肢不全麻痺を2日間認めた。血液凝固能亢進防止のためフルルビプロフェンの内服を開始し、その後は明らかな麻痺症状は認めていない。

症例

2歳女児。主訴は左不全片麻痺。入院3日前に啼泣時の左半身麻痺で発症。麻痺はいったん軽快したが同日中に同様なエピソードを数回繰り返した。構音障害や意識混濁を伴うこともあった。入院2日前、近医でMRI検査を行い右被殻に梗塞巣を認めたために精査・加療目的で当院に紹介された。既往歴として入院3カ月前に水痘様発疹を2~3日間認めた。

入院時現症は左顔面不全麻痺、左不全片麻痺、左錐体路徵候陽性。検査所見では末梢血検査、生化学検査に異常なし。凝固系異常なし。Protein C, S 異常なし。ウイルス抗体価検査（EIA）では varicella zoster virus(VZV)-IgM 2.38, VZV-IgG 36.3と水痘感染直後であることがわかった。頭部MRIで右被殻に梗塞像、頭部MRAで右中大脳動脈M1部に狭窄を認めた〔図〕。

入院後経過。線溶療法は実施しなかったが、左下肢の麻痺は入院2日後に改善。左上肢麻痺は入院10日後にいったん改善した。

考察

小児の脳梗塞の原因として 1. 動静脈奇形、2. 外傷、3. 心疾患、4. HUS、5. ホモシチン尿症、6. lipoprotein disorder、7. MELAS、8. Moyamoya disease、9. Sickle Cell Anemia、10. Vasculopathies (Kawasaki disease, SLE, VZV infection)、11. その他が挙げられる。水痘後脳梗塞は血管炎による梗塞のなかに含まれる。

水痘後脳梗塞の特徴としては 1. 水痘後脳梗塞の最初の小児報告は1983年江田らによってされ¹⁾、その後約50例もの報告例があること。2. 水痘の先行感染後2-3日から9カ月で発症するが感染後数カ月での発症が多く見られること。3. 脳血管撮影あるいはMRAで中大脳動脈の狭窄が見られることが挙げられる。

水痘後脳梗塞の発症機序は、初感染後に三叉神経節内に潜伏した水痘ウイルスが、中大脳動脈周囲に分布する三叉神経枝から血管に浸潤し炎症を生じ梗塞をきたすと考えられて

いる 2) 3) 4)。水痘後脳梗塞は生命予後がよいため剖検例はないが、成人領域では三叉神経第1枝領域の帯状疱疹後、その反対側の片麻痺をきたした症例があり 5)、剖検で血管壁からウイルスが同定されている。水痘後脳梗塞も同様の機序と考えられる。

結論

1. 水痘罹患 3 カ月後脳梗塞を発症した 2 歳女児例を経験した。
2. MRI で、右被殻の梗塞像を認め、MRA で右中大脳動脈 M1 部の狭窄像を認めた。
3. 小児脳梗塞では水痘の既往歴を確認することも重要と考えた。

文献

- 1) Eda I. et al. Acute hemiplegia with

lacunar infarct after varicella infection

in childhood. Brain Dev 5: 494-9 1983

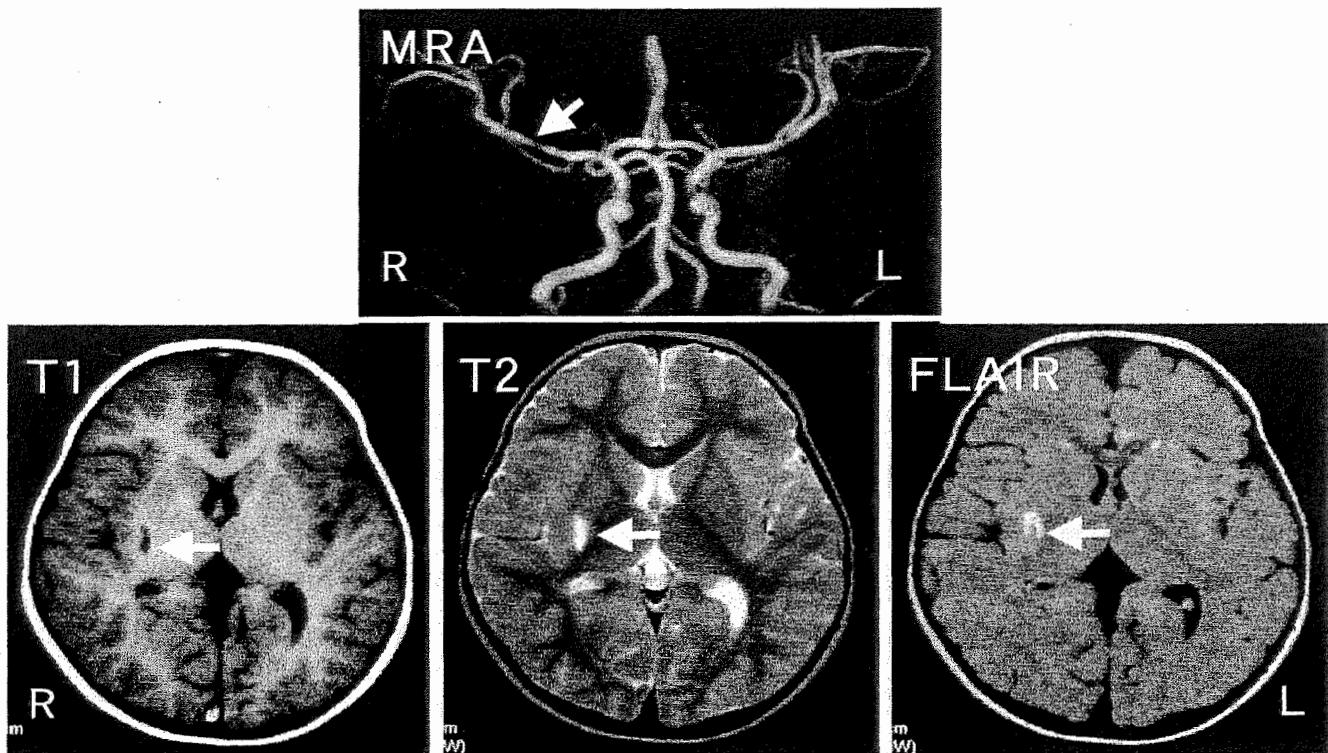
- 2) Dolin R, Reichman RC, Mazur MJ, Whitley

RJ. Herpes zoster varicella infections in immunosuppressed patients. Ann Intern Med 89: 375-388 1978

- 3) Kuroiwa Y, Furukawa T: Hemispheric infarction after herpes zoster ophthalmicus: computed tomography and angiography. Neurology (NY) 31: 1030-1032 1981

- 4) MacKenzie RA, Forbes GS, Karnes WE: Angiographic findings in herpes zoster arteritis. Ann Neurol 10: 458-464 1981

- 5) Doyle PW, Gibson G, Dolman CL. Herpes zoster ophthalmicus with contralateral hemiplegia: Identification of cause. Ann Neurol 14: 84-5 1983



演題番号 8

ヒトヘルペスウイルス6型による脳炎の一例

下山 仁、相原正男、畠山和男、金村英秋、中込美子、小林基章、岩垂喜貴、中澤眞平
山梨医科大学小児科

はじめに

ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)は β ヘルペスウイルスの1つであり、突発性発疹の原因として知られている。HHV-6感染症ではけいれんをはじめとする中枢神経合併症を認める頻度は比較的高く、HHV-6による脳炎の報告もあるが、画像所見、臨床症状は特に疾患特異的な所見ではなく、予後も様々であるといわれている。今回我々は、小脳に広範な出血性病変を認めたHHV-6脳炎を経験したので報告する。

症例

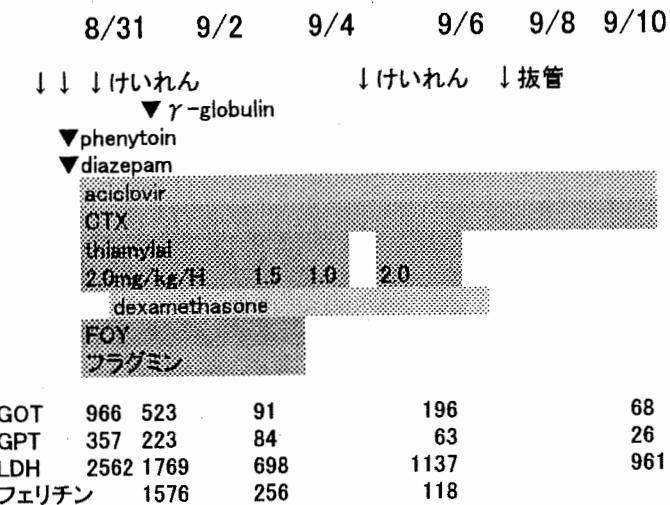
症例は生後8ヵ月男児、主訴はけいれん重積と発熱である。■■■年8月29日から38.4℃の発熱と顔面に直径2-3mmの紅斑を認めた。8月30日になって顔面の紅斑は消失したが、39-40℃の発熱が続き、同日の夜に両側の上下肢をつっぱるようけいれんを認めたため、近医を受診し入院した。入院後diazepam、thiopental静注等の抗けいれん剤の投与により一時けいれんは消失したものの8月31日朝からけいれんが再燃し、抗けいれん剤によるコントロールが困難なため精査加療目的で当科紹介入院した。妊娠分娩歴、既往歴、家族歴に特記すべきことはなく、成長発達は正常であった。

入院時に体温は40.0℃、意識はthiopental投与下のため眠っている状態であり、けいれんは認められていなかった。皮膚に発疹は認めず、大泉門は平坦、項部硬直は認めなかつた。腹部は平坦、軟で、肝を2cm触知し、脾は触知しなかつた。近医受診時、血液

ガス分析でアシドーシスを認めた。CRPは0.5mg/dlで、低血糖はなく、肝機能障害も軽度であった。

当院入院時の検査所見では、アシドーシスは認めず、血液生化学ではCa、TPは低下していた。トランスアミナーゼ、LDHは上昇していたが、CKは正常値であった。凝固系ではPT、APTTの延長とFDP dimerの上昇を認めた。IgGは低値を示していたが、生後8ヵ月では明らかな異常値とはいえない。フェリチン、 β 2MGは上昇し、アンモニア、乳酸、ピルビン酸の上昇は軽度であった。HHV-6、HSV、EBに対するIgG、IgM抗体は陰性であったが、1ヵ月後にはHHV-6 IgG抗体価は40倍まで上昇した。髄液では細胞数の上昇は認めなかったものの、TPとGluの上昇を認めた。また、髄液のHHV-6のPCR検査が陽性を示した。これらの臨床経過、各種検査所見より、HHV-6ウイルスによる脳炎およびそれに合併する血球食症候群と考えられた。

けいれんに対し diazepam、phenytoinの投与を行ったが、けいれんは消失しなかつた。Thiamylal 2mg/kg/hの持続点滴により、けいれんは消失した。ヘルペスによる脳炎を考え aciclovir の投与を行い、凝固系の異常も伴つたのでDICに準じた治療を開始した。血球食症候群の合併に対しては、ステロイド剤の投与等を行った。トランスアミナーゼ値は入院後減少傾向となり、凝固系の異常も改善した。第5病日にthiamylalを漸減し、一時中止したところ、中止後約1時間後、再びけいれんを認めたため thiamylal を再開した。その後再び thiamylal を中止した際にはけいれんは認められなか



R

L

【Fig.1】 入院経過

Diazepam、phenytoin の投与ではけいれんは消失しなかつたが、thiamylal の持続点滴によりけいれんは消失した。抗ウイルス剤、抗サイトカイン療法、DIC に対する治療も併用した。第 7 病日まで thiamylal の継続が必要であった。

った。

脳波所見では、けいれん時に約1Hzの全般性棘徐波複合を認めたが、thiamylal 3mg/kg静注20秒後発作は消失し、突発波も消失した。

画像検査では、経過中の頭部CTで明らかな異常所見は認められなかった。頭部MRIでは入院2日目のMRIで、両側小脳半球上部にT1強調像で低信号、T2強調像で高信号域を認めたが、テント上に有意な所見を認めなかつた。この時点では出血等を含め特定の疾患が示唆される所見ではなかつた。しかし、入院7日目のMRIで、小脳の異常信号域はT1強調、T2強調とも高信号域として描出され、出血に伴うヘモグロビンの変化(メトヘモグロビン)を示し、病変分布から出血性病変の存在が考えられた。患児は現在点頭てんかん発作のコントロールのため、内服治療中である。

【Fig.2】 入院7日目の頭部MRI(T1WI)

両側小脳半球上部を中心に異常な高信号域が認められる。入院2日目のMRI画像では、T1強調画像では低信号域として描出されていた。出血に伴うヘモグロビンの変化を示すものと考えられ、出血性病変の存在が示唆される。

考察

本症例では、髄液中のPCR検査で陽性を示したことより、ウイルスが直接中枢神経を障害している可能性が高いものと考えられる。また、血管内皮細胞にHHV-6抗原が検出されたという報告もあり、画像所見からは本症例においても血管炎による脳炎、脳症の病態の存在が示唆される。

文献

- 1) 佐藤恭子,野村博昭,富田 豊. ヒトヘルペスウイルス6脳炎の1例. 日児誌 2000; 104: 357-360
- 2) 譚 秀英,大坪修介,山下純正,他. 髄液中よりHHV-6特異DNAを検出しMRI及び臨床経過上重篤な後遺症が残った突発性発疹に合併した脳炎の1例. 日児誌 1993; 97: 1647-1652
- 3) 稲垣晴代,市川広美,今枝正行,他. HHV-6が原因と考えられた脳炎の1例. 小児科臨床 1992; 45: 273-276

演題番号 9

3 例の AIDS に合併したサイトメガロウィルス性神経炎の治療からみた 神経学的予後 (抗 CMV 療法と CMV 脳炎発症との関係)

林 栄治、頬高朝子、大田恵子、岸田修二

東京都立駒込病院神経内科

はじめに

AIDS における神經障害は、臨床的には成人で 31 ~65%、小児で 50~90%、剖検では 80~90% と高率に認められ、しかも AIDS 患者の約 10% は神經症状で発症するといわれている。原因は様々だが、サイトメガロウィルス(CMV)は、神經合併症として髄膜脳炎、脊髄炎、多発神經炎、視神經炎をきたすことが知られている¹⁾。末梢神經への直接感染として疼痛を伴う多発根ニューロパチーと多発单ニューロパチーが知られており^{2),3)}、今回当院にて経験した CMV が原因と考えらる末梢神經障害を発症した 3 例を検討し、その治療からみた神経学的予後を考察してみた。またいずれの 3 例も CMV 性脳炎を発症したことから、当院で経験した 14 例の脳炎症例をまとめ考察した。

症例

症例 1: 36 歳、heterosexual の男性。下肢のしびれ、疼痛で発症し HIV 陽性と判明。入院時から髄液中の CMV-PCR は陽性を示した。Ganciclovir, Foscarnet が併せて投与され、末梢神經障害は軽快した。Ganciclovir は継続して投与されたが、性格、行動の変化が出現。再び Foscarnet が投与されたが、末梢神經障害出現後経過 7 ヶ月、Foscarnet の副作用による腎不全で死亡した。

症例 2: 35 歳、homosexual の男性。血中 CMV 陽性陽性細胞数の上昇とともに、下肢のしびれ、右手の有痛性知覚異常が出現。髄液中の CMV-PCR も陽性となった。Ganciclovir が投与され、

下肢のしびれは改善し血中 CMV 陽性細胞数も低下したが、その後の経過で精神症状、不穏が出現し、血中 CMV 陽性細胞数は再度上昇、呼吸不全で死亡した。

症例 3: 34 歳、heterosexual の男性。CMV 網膜炎に対して Foscarnet が投与されていたが、経過中下肢のしびれ、疼痛、感覚障害が出現。髄液中の CMV-PCR、血中 CMV 抗原陽性となり、Foscarnet, Ganciclovir が併用投与された。一部症状の改善はみられたが、その後不穏となり、全身性抗酸菌感染症で死亡した。

3 症例のまとめ

以上 3 例の末梢神經障害のタイプは電気生理学的にも、いずれも多発单神經炎を示唆するものであった。治療に対し末梢神經障害は一部反応がみられたが、剖検ではいずれも脳室脳炎をきたしていた。(表 1)

当院で経験した AIDS に伴った CMV 脳炎 17 例のまとめ

当院にて経験した AIDS に伴った CMV 脳炎 14 例をふくめ計 17 例を検討した。(表 2)
AIDS 発症からは病期が進行してから発症し(平均 CD4 細胞数 11.4/ μ l)、脳炎発症からは数ヶ月で死亡する例が多いことが認められた。また、脳炎発症前に CMV の既往症に対し十分量の Ganciclovir または Foscarnet が投与されていた例でも、脳炎を発症した例が 7 例認められた。

表1 3症例のまとめ

症例	36歳、男性	35歳、男性	34歳、男性
生活歴	Heterosexual	Homosexual	Heterosexual
既往症	カリニ肺炎 口腔カンジダ	カリニ肺炎 口腔カンジダ 陰部ヘルペス	クリプトコッカス髄膜炎 肺結核 カリニ肺炎
CMV 感染の既往症	CMV 大腸炎	CMV 網膜炎	CMV 網膜炎
発症時 CD4(/μl)	1	26	2
神経障害のタイプ	多発単ニューロパチー	多発単ニューロパチー	多発単ニューロパチー
治療	Ganciclovir Foscarnet	Ganciclovir	Ganciclovir Foscarnet
治療効果	一部改善	一部改善	効果なし
剖検結果	脳室脳炎	脳室脳炎	脳室脳炎

表2 AIDSに合併したCMV脳炎17例のまとめ

AIDS発症から脳炎発症までの期間	0~5年	平均36ヶ月
脳炎発症から死亡までの期間	10日~2年	平均10.3ヶ月
発症時 CD4(/μl)	0~155	平均11.4
CMV感染の既往	網膜炎11例 その他 胃十二指腸潰瘍1例 大腸炎1例、副腎不全1例、肺炎1例	
Ganciclovir/Foscarnet治療中の脳炎発症	7例	
リコール	糖減少40以下 細胞数4以下 TP50以上	7例/17例(41%) 10例/17例(58.8%) 13例/17例(76.5%)

考察

今回の3例の検討と同様、CMV性多発単神経炎の報告によれば、CMV感染症に対する維持療法中に多くはCMV脳炎をきたすことが報告^{3),4)}されている。今回のCMV脳炎症例17例の検討でも脳炎発症前にCMVの既往症に対し十分量のGanciclovirまたはFoscarnetが投与されていた例でも、脳炎を発症した例が7例認められ、これらの治療薬での維持量では中枢神経CMV感染を必ずしも防御ないし阻止できないと考えられた。

結論

CMV性多発単神経炎は、末梢神経障害が改善する例でも最終的には脳室脳炎をきたす経過をとる点で予後不良疾患である。またCMV脳炎の

発症例の検討からはCMV関連疾患に対するGanciclovir/Foscarnetの維持療法中に脳炎発症例がみられ、特に末梢神経浸潤例では脳炎発症の危険性が高いと考えられた。

文献

- 1)岸田修二: HIV-1感染による神経障害の臨床.
脳神経 49(1):25-37,1997
- 2)Fuller GN. Cytomegalovirus and the peripheral nervus system in AIDS: J Acquir Immune Defic Syndr 5(suppl 1):S33-S36,1992
- 3)E.Rouillet. et al. Cytomegalovirus multifocal neuropathy in AIDS: Neurology 44: 2174-82,1994
- 4)Jose R. Arribas. et al. Cytomegalovirus encephalitis: Ann Intern Med 125: 577-587,1996

演題番号 10

生後 3 ヶ月以下に髄液中よりエンテロウイルスが検出された児の 2 歳時における CBCL による行動評価

河島尚志, 飯山道郎, 有瀧健太郎, 柏木保代, 高見剛, 宮島祐, 武隈孝治, 星加明徳
東京医科大学小児科

目的

昨年度我々は、発熱を主訴とした 3 ヶ月以下の乳児におけるエンテロウイルスの髄液における浸透率を保存髄液を用い RT-PCR により調査を行い、本研究会で発表を行った。生後 3 ヶ月までは脳組織は完全に形成されておらずこの時期のエンテロウイルスによる感染が患児のその後の発達に影響を及ぼす可能性も推測される。乳幼児のエンテロウイルス髄膜炎の予後調査は、Sellis らにより 16% に明瞭な神経学的後遺症、26% に障害の可能性が報告されている¹⁾。また、中野らは 40 % に CT にて異常、12.5 % に脳波異常、soft neurological signs を 76.6% に認めたと報告しており²⁾、決して予後は良くないことが知られている。しかし、こういった報告はウイルス分離を基本にしたものであり、かつ、近年問題となってきた注意欠陥多動障害 (ADHD) に代表される行動異常に關する調査はおこなわれていない。そのため、S 生後 3 ヶ月以下で髄液よりエンテロウイルスの遺伝子が検出された患児においてその 2 年後の行動異常になんらかの影響をしていないかを知るため、2 年後の行動評価を Children Behavior Checklist Children Behavior (CBCL) /2-3 を用いて行った。CBCL は Achenbach により開発されたアンケート形式の子供の行動評価表であり、ADHD などの行動異

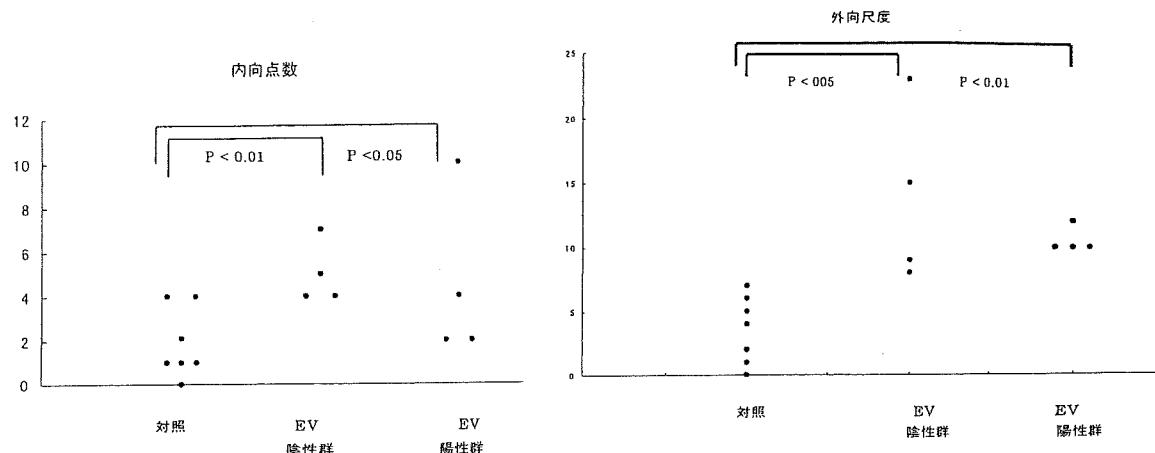
常を早期に発見し、対応を行うことを目的としたものであり、近年欧米において精力的に使用されている³⁾。

対象

生後 3 ヶ月以下の発熱を主訴に入院、髄液よりエンテロウイルスが PCR または分離にて検出されたもの 7 例および、3 ヶ月以下の発熱を主訴とし入院し、髄液中のエンテロウイルス陰性で、他の疾患（不明熱、呼吸器感染など）13 例、ならびに生後 3 ヶ月までに発熱のエピソードのない基礎疾患のない健康幼児を対象とした。髄液の enterovirus の検出は昨年度我々が報告した RT-PCR にて 5' non-coding 領域を対照とし、ほとんどのエンテロウイルスが検出でき、感度はウイルス分離のほぼ 100 倍以上の感度のものを行った。⁴⁾

結果

髄液よりエンテロウイルス陽性患者 7 例中 4 例、髄液よりエンテロウイルス陰性で生後 3 ヶ月以内に発熱を認めた 4 例から解答がえられた。対照群からは 8 例の回答が得られた。総得点（内向尺度・外向尺度および発達指數ならびに習慣尺度の総計）において、健康対照群に比べ、生



後 3 ヶ月以下に発熱の既往のある児では、マン・ホイットニによる検定で 5 %以下の有意差で、高値を認めた。この結果は、エンテロウイルスが髄液中において陽性ないし陰性にかかわらず、両者ともに対照群より高値を示した。この内訳として行動異常の指標の外向尺度は、健康対照群に比べ、発熱の既往のある児で、マン・ホイットニによる検定で 5 %以下の有意差で高値を認めた(図 1)。また、エンテロウイルスが髄液中の陽性ないし陰性の結果によらず高値を示した。一方、情緒面の指標の内向尺度でも、健康対照群に比べ、発熱の既往のある児では、マン・トイットニによる検定で 5 %以下の有意差で高値を認めた(図 2)。また、エンテロウイルスが髄液中において陽性の者も陰性の者も両者ともに対照群より高値を示していた。

考察

ADHD に代表される行動異常は神経解剖学的には、前頭葉もしくは前頭前皮質および線状体領域に起因する異常と考えられてきている。その成因として遺伝的要因と環境要因が推測されている。今回、生後 3 ヶ月以下に発熱のエピソードを認めた者に、2 歳時点において行動異常が推察される症例を認めた。ADHD の

発症は 2-3 歳から始まることから、生後 3 ヶ月以下の発熱のエピソードのあるものは発達が正常であっても注意深い経過観察と育児援助が必要と考えられる。

結論

生後 3 ヶ月以内の発熱の既往のある幼児において、2-3 歳時の時点での行動評価を CBCL のアンケート調査にて行い、対照群に比べ、発熱時の髄液中のエンテロウイルスの陽性、陰性にかかわらず、内向尺度、外向尺度とともに高い点数を示した。

文献

- 1) Sells C et al: Sequelae of central-nervous-system enterovirus infections. N Eng J Med 293: 1-4, 1975
- 2) 中野ら:乳幼児無菌性髄膜炎の長期予後. 日小学会誌 85:1686-1690, 1981
- 3) 中田洋次郎他. 幼児の行動チェックリスト(CBCL/2-3)の日本語版作成に関する研究. 小児の精神と神経 39:305-316, 1999
- 4) Takami T et al. Usefulness of nested PCR and sequence analysis in a nosocomial outbreak of neonatal enterovirus infection. J Clin Virol 11: 67-75, 1998

演題番号 11

Theiler ウィルス (TV) の生物学的性状における L*蛋白の役割

山本 治郎*、小渕 正次**、小田切 孝人**、飯塚 秀明*、大原 義朗**

*金沢医科大学脳神経外科学教室、**同微生物学教室

目的

Theiler ウィルス (TV) の GDVII 株に代表される急性亜群はマウスに致死的な急性灰白脳脊髄炎を起こすが、一部生存したマウスでは持続感染も脱髓を起こさない。一方、DA 株に代表される慢性亜群は急性期に軽い灰白脳脊髄炎を起こすものの、その後回復し、慢性期に脊髄に持続感染し、炎症細胞浸潤を伴った一次性脱髓を起こす。しかしながら未だその機序は解明されていない¹⁾。両亜群のウイルスゲノムを比較すると、慢性亜群は、翻訳領域開始コドンの AUG の 13 塩基下流に存在する out-of-frame のもう一つの AUG より、ウイルスポリ蛋白とは別個に約 17kDa の L* とよばれる蛋白が、翻訳される²⁾。一方、急性亜群ではこの AUG が ACG であり、L*蛋白は合成されない。このことから、この L*蛋白が両亜群の生物学的性状の違いを規定する因子の一つと考えられている。そこで、我々は持続感染と脱髓における L*蛋白の役割を検討した。

材料・方法

- 1) ウィルス：DA 株の L*蛋白翻訳開始コドンの AUG を ACG に点変異させた L*蛋白欠損 DA ウィルス、DAL*-1 と GDVII 株に DA 株の 5' 非翻訳領域と L*蛋白翻訳領域を組み込んだ L*蛋白産生 GDVII ウィルス、DANCL*/GD を作製し(図)、型通り BHK-21 細胞で増殖させた。
- 2) マウス：SJL/J の 4 週令の雌を用いて、各ウイルス約 2×10^5 PFU を脳内接種した。
- 3) 病理所見：ウイルス接種 6、8、10 週後にホルマリン灌流固定をし、脳・脊髄の Hematoxylin-Eosin および Kluver-Barrera 染色を行い、病理所見を検討した。
- 4) ウィルスゲノムの検索：マウスを生食灌流し、脳幹・脊髄から RNA を抽出。型通り RT-PCR によってウィルスゲノムの存在を検索した。なおプライマーは、

5'-TGATATTAAAGGTCTTTCCT-3'
(sense, 7,557-7,576nt) と
5'-GTGTTCCCTGGTTACAGTAG-3'
(antisense, 7,803-7,822nt) を用いた。

結果

- 1) L*蛋白欠損 DA ウィルス(DAL*-1)：慢性期の脳幹では、親株の DA 株と同様に明らかな炎症細胞浸潤像が見られた。しかし脊髄においては、親株の DA 株では前索および側索に明らかな炎症細胞浸潤を伴った脱髓病巣が認められるにもかかわらず、DAL*-1 ウィルスでは全例において脊髓に明らかな炎症細胞浸潤像も脱髓病巣も認められなかった。そして慢性期脳幹部でウイルスゲノムを検出できたが、脊髓では全く検出できなかった(表)。
- 2) L*蛋白産生 GDVII ウィルス(DANCL*/GD)：脳幹及び脊髄全例に全く病理所見はみられなかった。またウイルスゲノムも全く検出できなかった(表)。

考察

慢性亜群による脱髓発症には中枢神経内におけるウィルスの持続感染が必須であり、その主要な標的細胞が浸潤マクロファージであることが報告されている³⁾。今回我々は、L*蛋白が持続感染および脱髓を起こす因子の一つではないかと考え、実験を行った。L*蛋白を欠損している DAL*-1 ウィルスは、脳幹部に持続感染し炎症細胞浸潤を誘導したものの、DA 株に特徴的な脊髄における持続感染・脱髓を引き起こすことはできなかった。すなわち、L*蛋白はマウス脊髄における持続感染・脱髓に必須な因子であることが示唆された。しかし、その裏実験である DANCL*/GD ウィルスを用いた実験では、脳幹・脊髄共に、持続感染も脱髓も全く認められなかった。すなわち、L*蛋白のみで脊髄の持続感染・脱髓を引き起こすことはできないことが

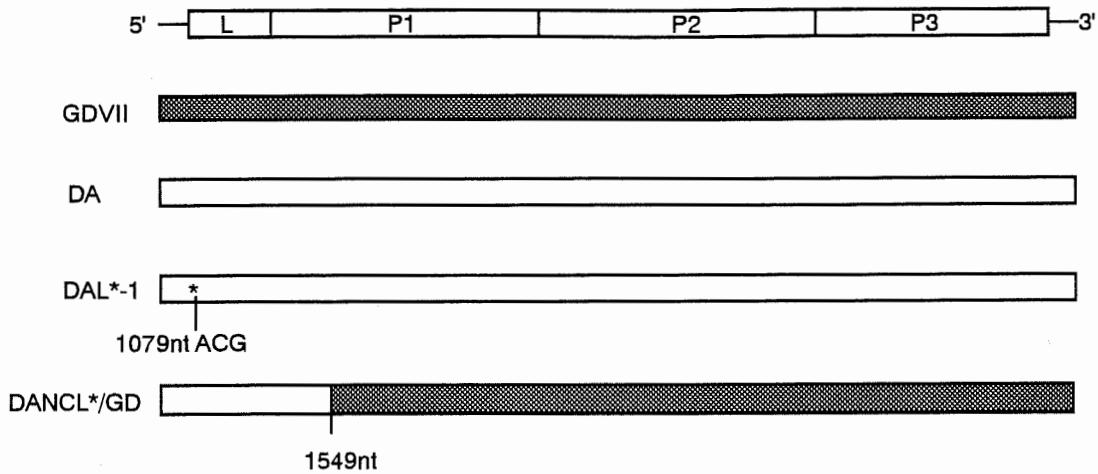


図. GDVII、DA、DAL*-1およびDANCL*/GDウイルス

上段は、TVの非翻訳領域および翻訳領域を示している。

■はGDII株の塩基配列、□はDA株の塩基配列を示す。

*は1079ntのAUGをACGに点変異させた。1079-1549ntがL*蛋白の翻訳領域である。

表. DAL*-1とDANCL*/GDウイルス感染マウスの病理所見およびウイルスゲノムの検出

ウイルス	接種後（週）	脱髓および細胞浸潤像		ウイルスゲノム ^a	
		脊髄	脳幹	脊髄	脳幹
DAL*-1	6	0/5	3/5	0/4	2/5
	8	0/5	2/5	0/4	ND ^b
	10	0/5	2/5	0/2	ND
DANCL*/GD	6	0/5	0/5	0/4	ND
	8	0/5	0/5	0/3	ND
	10	0/5	0/5	0/3	ND

^aウイルスゲノムは、RT-PCRにより検出。

^bNDは、未検索。

示された。恐らく持続感染・脱髓を引き起こすためには、L*蛋白以外のDA遺伝子が必要と思われる。DANCL*/GDウイルスは5'末端よりVP4の一部までのDA遺伝子をもっているので、恐らくその他のDA遺伝子が必要なのであろう。現在までのリコンビナントウイルスを用いた研究では、カプシド蛋白をコードするDA遺伝子が持続感染・脱髓に必要と言われているので、L*蛋白遺伝子に加えて、カプシド蛋白遺伝子が持続感染・脱髓に必要であると思われる。

結論

L*蛋白は、マウス脊髄に持続感染および脱髓を起こす必要条件ではあるが、十分条件ではな

いことが示唆された。

文献

- Obuchi M. et al. Theiler's murine encephalomyelitis virus and mechanisms of its persistence. *Neuropathology* 18:13-18, 1998.
- Kong W.-P. et al. Alternative translation initiation site in the DA strain of Theiler's murine encephalomyelitis virus. *J. Virol* 65:3395-3399, 1991.
- Lipton H.-L. et al. The predominant virus antigen burden is present in macrophages in Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease. *J. Virol* 69:2525-2533, 1995.

演題番号 12

PML剖検例におけるJC V調節領域の構造と組織との関連

余郷嘉明*、藤原一男**、古沢義人**、杉本智恵*、佐藤 滋**、武田 篤**、北本哲之***、糸山泰人**

*東京大学医科学研究所ウイルス感染、**東北大学神経内科、***東北大学病態神経学

目的

大部分のヒトは子供の時にJCウイルス(JCV)に感染する。初感染の後、JCVは腎に持続感染し、仔JCVは尿中に排泄される。JCVはその他、末梢血リンパ球、リンパ組織などにも存続するという報告もある。持続感染（または潜伏感染）しているJCVが中枢神経系に侵入し、PMLを発症させると考えられている。しかし、JCVがいつ、どのようにして中枢神経系に侵入するのかは不明である。

PMLは中枢神経系での脱髓疾患である。ミエリンを形成する細胞（オリゴデンドロサイト）がJCVに感染するために脱髓が起きる。病態の進行に伴って、病巣は原発部位から他の部位へ拡大する。病巣の拡大がどのように起きるかは明らかでない。

PML患者の脳から分離されるJCV DNAの調節領域（PML型調節領域）は例外なく、原型調節領域（初感染で体内に侵入したJCVが持つ調節領域）から欠失と重複によって作られる。原型からPML型への変化は不規則的に起きるために、PML型調節領域は患者毎に異なる。JCV調節領域の再編成はどのような意義を持つか、PMLの発症とどう関わるか、などの点は不明である。

PMLは主として、免疫不全を伴う疾患有する患者や免疫抑制剤が投与されている移植患者などで発生する。免疫低下とJCV調節領域の再編成がどう関わるかも明らかになっていない。

患者体内で生じるJCV変異株の動態解析が、以上述べたPMLの発症に関わる諸問題の解明に有効であると考えられる。個々の症例の解析だけで全ての問題が解明されるわけではないが、PML症例の解析データを蓄積することによって、PML発症の全体像が明らかになるであろう。

本発表はそのような位置づけ行われた研究の一例である。

対象と方法

1) 症例。患者は51歳の女性。28歳の時からSLEにてステロイドを内服した。■■■年の1月に緩徐進行性の対麻痺で発症し、その後徐々に神経症状が悪化した。髄液からJCV DNAが検出され、PMLと診断された。患者は11月末に敗血症で亡くなり、大脳、小脳、脊髄、腎、扁桃、リンパ節、脾、骨髄が採取された。また、生前9月と11月に髄液が、11月に末梢血リンパ球が採取された。

2) 組織からのDNA抽出。CSFとリンパ球からはスマイテストEX-R&D（ゲノムサイエンス研究所）を用いて抽出した。他の組織からはプロテイナーゼK消化、フェノール処理、クロロフォルム処理により抽出した。

3) 調節領域の增幅。nested PCR (Sugimoto et al., 1998) により行った。

4) 塩基配列の決定。増幅断片をクローニングし、精製プラスミドを自動シークエンサーを用いてシークエンシングした。

結果

1) 検索された組織のうち、CSF、大脳、小脳、脊髄、末梢血リンパ球、尿からJCV DNA（調節領域）が検出された。

2) 尿から検出された調節領域は原型であった。他の組織（大脳、小脳、脊髄、CSF、末梢血リンパ球）から検出された調節領域は全て再編成型の調節領域（A～H）であった（図1）。これらは共通してnt112からnt177までの配列を欠失していた。A～Cは2回繰り返し配列をもっていたが、D～Hは3回繰り返し配列をもっていた。

3) 各組織における各調節領域の検出率を表1に示した。

中枢神経系（大脳、小脳、脊髄）では、2回繰り返し配列をもっているAが高い比率で検出された。3回反復配列をもつ調節領域も検出されたが、比率は低かった。

CSFと末梢血リンパ球では、2回反復配列をもつ調節領域はほとんど検出されず、3回反復配列をもつ調節領域（特にD）が高率に検出された。CSF-2と末梢血リンパ球においてはDが90%を占めた。

考察

中枢神経系では、様々な調節領域を有するJCVが存在した。この知見および、異なるPML患者の脳から様々なJCV調節領域が検出される事実は、中枢神経系では多様な調節領域をもつJCVが増殖できることを示している。一方、末梢血リンパ球とCSFでは、一部の調節領域（主にD）のみが検出された。このことから、中枢神経系と比べて、末梢血リンパ球が許容するJCV調節領域のスペクトラムは狭いと考えられた。

中枢神経系に存在した、様々な調節領域を持つJCVのうち、リンパ球向性のJCVが末梢血リンパ球に感染し、この感染リンパ球が末梢血への感染の拡大を起こしたと考えられた。

調節領域の分布は、同じ時期に採取されたCSF-2と末梢血リンパ球との間でよく似ていたことから、CSFから検出されたJCVは感染リンパ球の中に存在していたと考えられた。

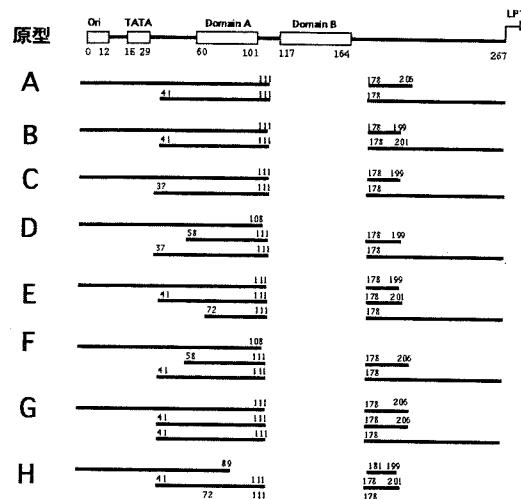


図1

文献

- 1) Jensen P. N. et al. Viral variant nucleotide sequences help expose leukocytic positionin in the JC virus pathway to the CNS. *J Leukoc Biol.* 65:428-438, 1999
- 2) Sugimoto C. et al. Amplification of JC virus regulatory DNA sequences from cerebrospinal fluid: diagnostic value for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol* 143:249-262, 1998
- 3) Yogo, Y. et al. Isolation of a possible archetypal JC virus DNA sequence from nonimmunocompromised individuals. *J Virol* 64: 3139-3143, 1990

組 織	クロー ン数	各調節領域の検出率(%)							
		A	B	C	D	E	F	G	H
大 脳	18	57	0	0	33	0	0	0	0
小 脳	19	68	0	0	11	0	0	11	0
脊 髓	18	61	0	0	6	11	11	0	0
CSF-1	17	0	6	6	59	18	0	0	12
CSF-2	21	0	0	0	90	5	0	0	0
末梢血 リンパ球	21	0	0	0	90	0	0	0	0

表1

演題番号 13

劇症・致死性のガス産生中枢神経感染症 一症例報告と文献的考察一

高橋正彦*, 中尾直樹*, 長谷川里佳**, 衣斐 達*, 小栗千枝*, 佐橋 功*

*愛知医科大学医学部第4内科, **同第3内科

はじめに

中枢神経疾患において、頭蓋内にガス像(pneumocephalus)が確認される疾患中には特殊で希有な嫌気性細菌の感染症が報告されている¹⁻³⁾。我々は検索した限り何らの予徴なく、激症発症のガス産生脳症の思春期脳死例を経験したので、臨床報告に加え文献的検索を行なった。

症 例

患者は17歳、男性、高校生。[REDACTED]年5月26日朝、午前7時45分頃、歯磨を行なっていた所、突然全身性の強直性痙攣発作を起こし、意識消失し直ちに救急車で愛知医大救命救急センターへ搬入された。なお家族並びに周囲の者から詳細に事情を尋ねた限り、何ら顕性の耳鼻科・歯科的な疾患はなく、また薬物服用歴や消化器・呼吸器疾患などの徵候は確認されなかった。受診時には既に心肺機能は停止した脳死状態であり、集中治療室での呼吸管理を継続した。すなわち自発呼吸は全くなく、瞳孔は散大し脳波は平坦化した脳死状態は持続し、次第にDICを併発した。その間、辛うじて頭部CTは撮影できたが、頭部のMRI検査は不能であった。頭部CT所見は、来院時直後より脳浮腫がみられ、第2病日より更に増大し脳溝は消失し、やや増強され脳室は消失した。また淡い増強陰影が条状にみられ、一部の大脳皮質内に輪状の陰影もみられたが、造影剤を使用した検索はなされなかった。以降の暫時は、脳死状態で呼吸管理のみ行なわれ頭部CTは撮影されなかった。しかし第13病日に再検した所、脳実質内または硬膜下腔に多数の散在性のガス像が認められ、また皮質-髓質の境界はなくなり脳実質の泥状化が確認された(Fig.)。主要検査所見では来院時の血清CRP値は陰性であり、白血球数はやや増加していた。しかし第7病日の動脈血培養検査で、血清中のendotoxin値 243 pg/ml(正常値 10 pg/ml以下)は著増しており、同培養ではKlebsiella pneumoniaeとEnterobacter cloacaeが同定された。その間、これらの細菌を含み感受性を有する各種の抗生物質が大量に投与されたが、第23病日に心停止に至った。剖検は遺族の同意を得て、頭頂部にBar-holeを作成し、脳膜と頭蓋内の内容物が採取されたが、泥状化し腐敗しており病理検索は全く不可能であった。なお其の培養検査にてKlebsiella oxytocaが同定された。

考 察

本例は当初より脳死に陥り、積極的な継続する延命治療により日数を経た後に頭部CTにてびまん性ガス像を頭蓋内に初めて確認できた。同様な症例は、従来では diffuse (spontaneous) pneumocephalusを強調して稀に報告された。そして自験例と同様に、いずれも感染経路は特定できず急性の不幸な転帰とり、かつ何らかの基礎疾患有する例が多かった、また一部の例では剖検時の細菌培養にて起因菌が同定されることもあり、グラム陰性または陽性嫌気性菌などの報告がある。それらの中では最も頻度の多い細菌はClostridiumとされ、頭部CT上で比較的早期より頭蓋内のびまん性ガス像を確認できるとされている¹⁻²⁾。

本例では起因菌は嫌気性菌であるKlebsiella pneumoniaeまたはoxytocaと考えたが、臨床検査上では細菌培養中の数百個のコロニー中から極数個を無作為に抽出して同定されるものであり、かつ両者の鑑別は必ずしも容易ではなく両者の何れもが関与していたものと推察される。つぎに本例のガス

產生に至った過程は、当初より脳死に陥った症例であり、すなわちその段階で脳血流は完全に遮断された状態であり、ガスの産生菌が脳死後に脳実質内に散布されたことでないことは自明である。すなわち、おそらく極初期病態は細菌性のショックを起こして痙攣後に直ちに脳死となったと考えられ、嫌気性菌である *Klebsiella* が病因と考えた。なお本症例の初期病巣は明らかにできなかったが（鼻・咽喉・歯？），少なくとも脳死以前に敗血症を経て頭蓋内へ散布されたものと考えられた。

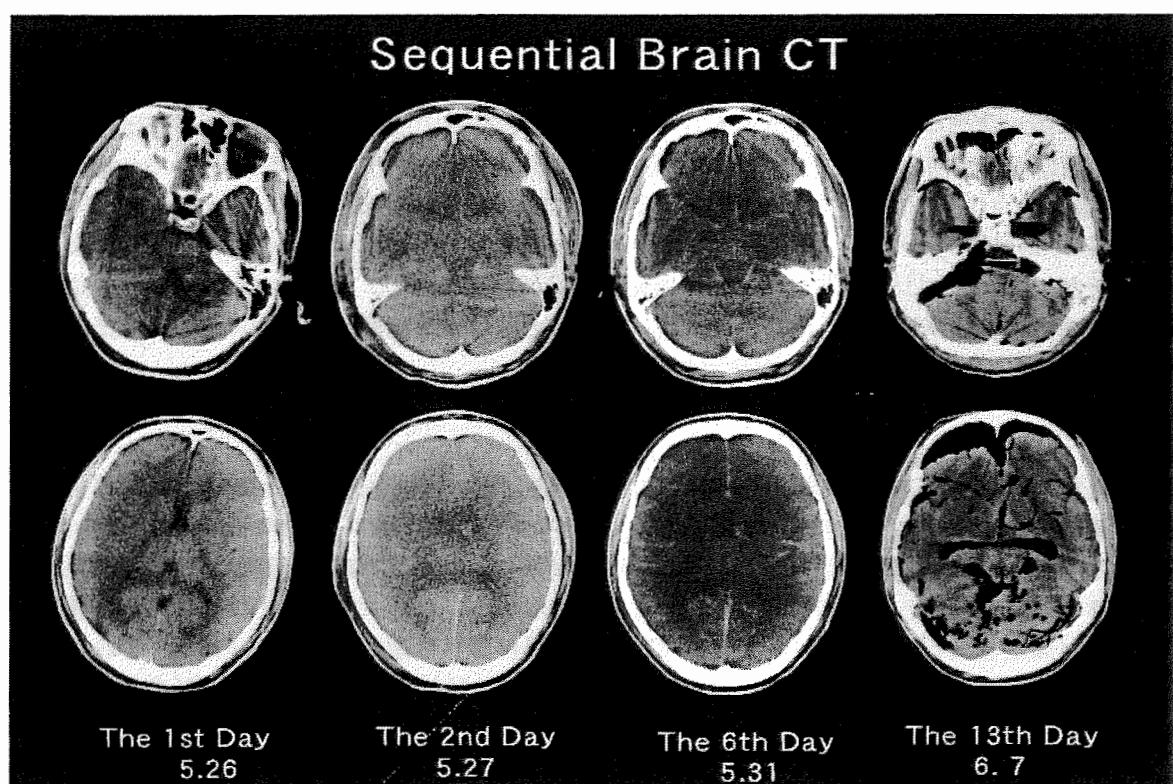
結論

急性の脳死症例の中には細菌性ショックに基づく例があり、脳死に対する積極的な延命治療により嫌気性菌による二次性的病変として画像上にびまん性ガス像を頭蓋内に確認できる例があり、急性の脳死状態+中枢神経感染症としての臨床的意義を強調した。

参考文献

- 1) Klein MA.,et al. Diffuse pneumocephalus from *Clostridium perfringens* meningitis; CT findings. AJNR 10;447, 1989
- 2) Randall JM.,et al. Diffuse pneumocephalus due to *Clostridium septicum* cerebritis in haemolytic uremic syndrome; CT demonstration. Neuroradiology 35;218-220, 1993
- 3) Tanaka T.,et al. Spontaneous pneumocephalus associated with aerobic bacteremia. Clin Imag 13;134-139, 1989

Fig.



演題番号 14

抜歯後に発症し、髄膜炎を伴った両側海綿静脈洞血栓症の一例

布村仁一*、小山慶信**

*黒石市国民健康保険黒石病院神経内科、**青森労災病院神経内科

はじめに

海綿静脈洞血栓症は主に顔面、副鼻腔等の炎症に続発しておこり、抗生物質が発達した現在では比較的稀な疾患である。今回我々は抜歯後に頭痛、両眼の眼瞼浮腫、眼球突出、眼球運動障害が出現し、画像上海綿静脈洞血栓症と診断し、さらに髄膜炎、肺膿瘍を合併した症例を経験したので報告する。

症例

37歳男性。家族歴として糖尿病が母親及び兄弟にあり。■年12月29日頃より左上顎臼歯部の違和感出現。徐々に左頬部の腫脹、頭痛が出現し歯科受診。上顎骨炎の診断で左上顎臼歯を抜歯した。しかしその後も頭痛は改善せず、■年1月10日精査加療目的に口腔外科入院。抗生物質(CEZ)による治療が行なわれたが1月18日より発熱、眼瞼浮腫、眼球運動障害が出現し同月20日当科紹介入院となった。

入院時現症：体温38℃。胸腹部理学所見には異常なかった。意識は清明、知的機能も正常であった。両眼瞼に浮腫を認め、眼球は左優位に軽度突出していた。眼球運動も左眼に強く両側とも全方向性に障害されていた(図1)。瞳孔も左で6mmと散瞳を認めたが、角膜知覚は保たれており、その他神経学的異常は認めなかつた。

入院時検査所見：末梢血、血液生化学検査では白血球14900/mm³、CRP16.7mg/dl等の全身性炎症所見と空腹時血糖275mg/dlの高血糖を認めた。髄液は多核球優位の細胞增多(4700mm³)、糖の低下を認めた。頭部CTでは蝶形骨洞から篩骨洞に急性炎症と思われる液体貯留が認められ、合わせて左側に強い両側海綿静脈洞の拡大と不均一な造影効果を認めた(図2)。頭部MRIでも両側海綿静脈洞は左優位に拡大し、Gdで不均一に造影された(図3)。また胸部X線にて右肺に空洞を認め、CT所見と合わせ

肺膿瘍の合併と考えられた(図4)。

臨床経過：以上より髄膜炎、肺膿瘍を伴う両側海綿静脈洞血栓症と診断し、抗生物質の投与に加えステロイド投与を行なったところ発熱、頭痛、眼球突出、眼瞼浮腫は速やかに改善した。髄液所見も治療開始後2週間でほぼ正常化し、肺病変も消失した。眼球運動は両側とも治療により改善し10日後には右はほぼ正常となったが、左眼はその後また悪化し、完全麻痺となった。画像上左海綿静脈洞内に腫瘍性病変を認め、感染性内頸動脈瘤と思われたが(図5)、その後動脈瘤は自然に消失し眼球運動も最終的には完全に正常化した。

考察

海綿静脈洞血栓症においては上眼静脈の鬱滞による眼瞼浮腫や眼球突出を呈し、さらに海綿静脈洞を穿通する脳神経の障害により眼筋麻痺や角膜知覚低下を示す。本症は原因により感染性のものと非感染性のもの(動静脈奇形、血液疾患、悪性腫瘍等に続発)に分けられるが、感染性のものが多くを占める。原因となる感染巣は顔面の感染巣や副鼻腔炎によるものが多いが、近年抗生物質の発達でその頻度は減少しており、そのほとんどは副鼻腔炎に続発するものである。本症例のように歯牙疾患より続発するものは稀といわれているが、本例の場合も上顎歯の炎症が直接海綿静脈洞に波及したのではなく、蝶形骨洞炎を介して炎症が広がったと考えられる。ただし、本例では髄膜炎、肺膿瘍を合併しているため、炎症が歯から副鼻腔に広がり海綿静脈洞から敗血症となり全身に波及したか、歯の感染から直接敗血症となり最終的に海綿静脈洞に炎症が波及したかその炎症の広がる経路については議論が残る所と思われる。

海綿静脈洞血栓症は抗生物質の発達した現在においても死亡率は20%程度、後遺症を残す率

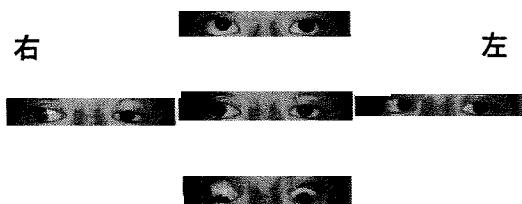


図1 症例の眼球運動(1月22日)

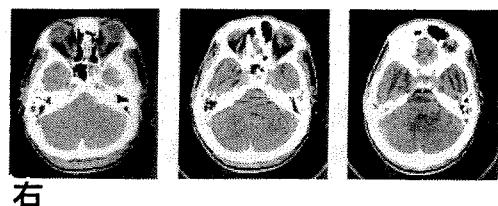


図2 頭部CT(1月17日)

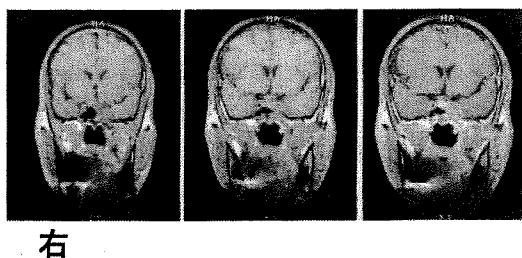


図3 頭部MRI(1月23日)

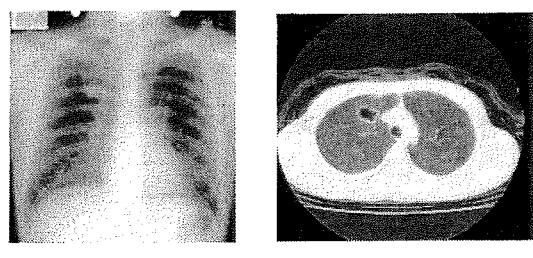


図4a 胸部単純X線、b 胸部CT

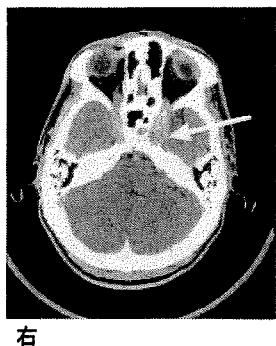


図5 頭部CT(2月3日)

矢印は動脈瘤

も50%前後と予後が悪い疾患と考えられている。これは海綿静脈洞に炎症が波及した場合、他の静脈洞に炎症、血栓が進展、波及し静脈性の脳梗塞をおこしたり、海綿静脈洞内の内頸動脈への炎症の波及による内頸動脈閉塞、感染性動脈瘤の形成、破裂がおこったり、海綿静脈洞に隣接する髄膜に炎症が波及することにより髄膜炎や脳膿瘍を形成したり、敗血症により全身臓器へ影響を及ぼすなど重篤な合併症をおこす場合が少なくないことによると思われる。今回の症例でも幸い重篤な障害は残さなかつたが、肺膿瘍、髄膜炎を合併し、治療開始後には感染性内頸動脈瘤を形成しておりこの疾患の早期診断、適切な治療の重要性が感じられた。

結論

拔歯後に発症し髄膜炎、肺膿瘍を伴った両側海綿静脈洞血栓症と思われる症例を報告した。

文献

- 1) 矢野統ら：拔歯後に発症した海綿静脈洞血栓症の一例 -MRI所見を中心に-. 眼紀 44 : 806-812, 1993.
- 2) 水谷智彦：海綿静脈洞血栓症. 神經内科 44 : 429-435, 1996.
- 3) 後藤昇ら：海綿静脈洞とその周辺解剖. 神經内科 44 : 409-415, 1996.

演題番号 15

健常成人に発症した海綿静脈洞および眼窩部の細菌性感染症と考えられる 眼球運動障害 4 症例の検討

小澤竜三、鈴木賢治、大達清美、朝日 理、成田有吾、葛原茂樹
三重大学神経内科

はじめに

当科では、[REDACTED]年7月から[REDACTED]年2月までの約半年間に、特に免疫低下を有しない健常成人が海綿静脈洞から眼窩部にかけての細菌感染症により眼球運動障害を発症した4症例を経験した。本症は抗生素投与により治療可能であるが、適切に治療を行わないと重篤化する場合がある。様々な転帰をとった4症例の診断と治療に関して検討を加えた。

症例

症例1：49歳男性。主訴は発熱と頭痛、既往歴に47歳時、歯槽膿漏があった。[REDACTED]年6月末から、開口障害、微熱、頭痛が出現し、7月22日から頭痛が悪化し、高熱、複視が加わり、7月28日入院した。身体所見は、体温39.4°C、意識清明、項部硬直なし、左眼球突出、左外転麻痺を認めた。血液検査所見は、白血球15,210/mm³、CRP16.3mg/dlで、免疫系に異常なく、髄液所見は、細胞数613/μl (NL 44:56)、蛋白86mg/dl、糖63mg/dlであった。造影MRIでは、両側海綿静脈洞の拡大と造影剤による増強効果を認めた。海綿静脈洞炎と診断し、抗生素治療を行い、症状、CRP、髄液好中球は比較的速やかに改善し、総計28日間の抗生素投与にて治癒した。

症例2：39歳男性。主訴は右眼痛、既往歴に特記事項なし。[REDACTED]年1月頭痛、発熱、左上眼瞼腫脹が出現し、近医眼科を受診し点眼薬が投与されたが改善せず、2月末、某医に入院した。髄液検査で細胞数327/μl (NL 17:83)、MRIでは右眼窩外側壁の軟部組織腫脹及び右側頭極硬膜の肥厚と造影剤による増強効果を認めたことから、眼窩蜂窩織炎と診断され、抗生素

投与が開始された。3月22日当院へ転院した。身体所見は、体温36.6°C、意識清明、項部硬直なし、右上眼瞼腫脹、右内転麻痺、開口障害を認めた。血液検査所見は、白血球4,360/mm³、CRP2.2mg/dlで、免疫系に異常なく、髄液所見は、細胞数27/μl (NL 0:100)、蛋白62mg/dl、糖41mg/dlであった。抗生素治療を継続し、約2週間で症状、髄液好中球は改善した。感染源の可能性が疑われた右上顎の残根歯抜去後、CRPも陰性化し、総計97日間の抗生素投与にて治癒した。

症例3：23歳男性。主訴は頭痛、左眼瞼下垂、既往歴に特記事項なし。[REDACTED]年5月から頭痛が持続し、6月から左歯痛、複視が出現した。歯科にて、左上顎歯根部に膿貯留を指摘され、切開排膿、経口抗生素投与を受けた。また、某院脳外科にて、Tolosa-Hunt症候群と診断され、プレドニゾロン45mgの投与を受けたが、頭痛は少し軽快し、複視は不变であった。7月末より頭痛、高熱、左眼瞼下垂が出現し、8月11日当院に入院した。身体所見は、体温38.3°C、意識清明、項部硬直なし、左眼瞼下垂、左全眼筋麻痺、右外転麻痺、左瞳孔軽度散大、両側対光反射遅延を認めた。血液検査所見は、白血球11,890/mm³、CRP1.5mg/dlで、免疫系に異常なく、髄液所見は、細胞数613/μl (NL 53:47)、蛋白86mg/dl、糖63mg/dlであった。MRIでは両側海綿静脈洞の拡大と造影剤による増強効果、及び左眼窩先端部に膿瘍を認めた。海綿静脈洞炎と診断し、抗生素治療を行い、第24病日には症状、CRP、髄液好中球ともほぼ軽快したが、MRIにて新たに右側頭葉に脳膿瘍の出現を認めたため、脳膿瘍が縮小するまで、総計76日間の抗生素投与を行った。

症例 4：34歳男性。主訴は左眼痛と複視、既往歴に特記事項なし。■■■年9月28日、頭痛と左眼痛が出現し、某医に入院した。入院当初は、髄液検査正常、MRI正常であり、三叉神経痛と診断され、デキサメサゾン4mgを投与され、頭痛は少し軽快した。10月15日、高熱が出現し、胸部CTで肺膿瘍を認めたため、抗生素投与を開始された。髄液検査の再検にて、細胞数7701/ μ l (NL 16:84) であったことから、細菌性髄膜炎と診断された。頭部MRIの再検では、左眼窩内膿瘍を認めた。抗生素投与を継続されていたが、11月中旬から右眼瞼下垂、複視が出現するなど症状は悪化した。12月21日当院へ転院した。身体所見は、体温37.4℃、意識清明、頸部硬直なし、右眼瞼下垂、右上下内転麻痺、左外転麻痺、左角膜反射遅延を認めた。血液検査所見は、白血球10,000/mm³、CRP0.9mg/dlで、免疫系に異常なく、髄液所見は、細胞数283/ μ l (NL 24:76)、蛋白196mg/dl、糖56mg/dlであった。造影MRIでは、両側海綿静脈洞の拡大と造影剤による増強効果、及び左眼窩後部に膿瘍を認めた。また、右海綿静脈洞内に細菌性動脈瘤を認めた。海綿静脈洞炎と診断し、抗生素治療を継続し、抗生素開始してから総計99日目には、発熱、頭痛、眼球運動障害、CRP、髄液好中球は、ほぼ改善した。しかし、水頭症のためと考えられる意識混濁が悪化したため、シャント術施行のため脳外科に転科した。シャント術後、再び、発熱、髄液細胞数增多をきたし、現在も治療継続中である。

考察

今回の4症例は全例男性で、年齢は23～49、平均36±13歳と若年であった。いずれの症例も糖尿病検査、HIV抗体、ツ反、CD4/8比、免疫グロブリン、自己抗体検査などは正常で、免疫低下は示唆されなかった。

今回の4例の初発症状は、開口障害、頭痛、複視、眼痛、発熱などで、その半月～数ヶ月後に眼球運動障害が顕在化した。全例、初診時には重篤感や髄膜刺激徵候はなく、4例中3例で

は血清炎症反応は軽微で、4例中1例では初診時の髄液検査は正常であった。頭部MRIで海綿静脈洞の拡大や眼窩軟部組織の腫脹を認め、MRIが診断に有用であった。

いずれの症例も感染源を特定することはできなかったが、耳鼻科、眼科、歯科口腔外科的評価から、歯科領域感染巣が感染源として疑われた。感染経路としては、翼突筋静脈叢→下眼静脈→海綿静脈洞あるいは眼窩軟部組織へと経静脈性に感染が波及したと考えられた。起因菌検索では、症例4で眼窩部膿瘍からの生検にてコアグラーーゼ陽性ブドウ球菌を検出した。

4例中2例ではTolosa-Hunt症候群あるいは三叉神経痛と診断されて、初期治療としてステロイドの単独投与を受けたが、これにより感染をさらに拡大させ、治療時期が遅れ、重篤化させた可能性があると考えられた。

抗生素治療は、少なくとも臨床症状がほぼ改善し、血清炎症反応や髄液好中球が消失するまで続ける必要があると思われた。

抗生素治療開始後、1ヶ月以上経過してから新たな脳膿瘍の出現や水頭症が生じた症例もあったことから、症状軽快後も十分な期間、画像検査を併用して経過観察する必要があると考えられた。

結語

健常成人に発症した海綿静脈洞および眼窩部の細菌性感染症と考えられる眼球運動障害4症例につき検討した。Tolosa-Hunt症候群類似の臨床症状を呈する症例の中には、海綿静脈洞炎や眼窩蜂窓炎が含まれている可能性がある。本症は抗生素投与により治療可能であるが、早期の適切な診断が必要であり、安易にステロイド治療を行うと感染を拡大させる可能性がある。

演題番号 16

地誌的見当識障害で発症した予後良好な神経梅毒の一例

新田清明、新藤和雅、塩澤全司
山梨医科大学神経内科

はじめに

比較的急速な経過で地誌的見当識障害にて発症した予後良好な髄膜血管型神経梅毒の一例を経験したので報告する。

症例

42歳。男性。地方公務員。■■■年3月3日、不眠、ボートする感じがみられ、自分がどこにいるかわからなくなり、乗用車で追突事故を起した。同年3月7日、項部痛、構音障害、めまい、右上肢の痺れが出現した。同年3月8日、車で帰宅を試みたが迷ってしまい自力で帰宅できなかった。同年3月9日、当院当科へ入院した。入院時点では脳血管障害も疑われたため、塩酸オザグレルナトリウム80mg/日の点滴静注などが施行された。又、37～38度台の発熱、軽度痴呆（長谷川式20点）、着衣失行、地誌的見当識障害（自宅、勤務先、病院周囲の地図をほぼ正確に書くことが可能で、日本地図中の主要な都市の位置もほぼ正確に記載しているにもかかわらず、自宅～勤務先の通勤の際に道がわからなくなってしまう状態にあった）、左上肢に異常感覚と発作性疼痛が見られ左優位の小脳失調を認めた。血清梅毒反応はガラス板法で32倍、髄液は細胞数23/ μ l、蛋白55mg/dl、糖54mg/dl、梅毒凝集法(-)、TPHA1280倍であった。脳波には異常所見認めなかった。頭部MRIでは脳梁欠損以外に異常所見を認めなかった（図1）。髄膜血管型神経梅毒と診断し、ベンジルペニシリン1800万単位・筋注/日を7日間、アンピシリン2g/日・内服7日間、ベンジルペニシリン160万単位・内服投与を約2ヶ月を順次実施した。発症より約3ヶ月後には、髄液細胞数は6/ μ l、髄液TPHA640倍まで低下し、臨床症状も著明に改善し社会復帰した（図2）。

考察

患者は街並失認を有し、道順障害、地誌的記憶障害を認めない地誌的見当識障害を有していたと考えられた。河村等は街並み失認の責任病巣は右海馬傍回であることを示した。本症例は脳梁欠損があり機能局在の変位の可能性があること、頭部MRI検査では明らかな異常は認められなかったことから、責任病巣は確認し得なかった。神経学的所見、血液・髄液検査所見等より髄膜血管型神経梅毒と診断し、塩酸オザグレルナトリウム、ペニシリン製剤の投与で社会復帰するまで大脳機能の改善をみた。これまで、神経梅毒と地誌的見当識障害の報告例はなく、AIDSなどの背景がない髄膜血管型神経梅毒は早期の適切な治療により、良好な予後を得る可能性が残されていることが示唆された。

結論

亜急性の経過で街並み失認にて発症した神経梅毒の1例を報告した。

AIDSなどの背景がない髄膜血管型神経梅毒は早期の適切な治療により、良好な予後を得る可能性が残されていることが示唆された。

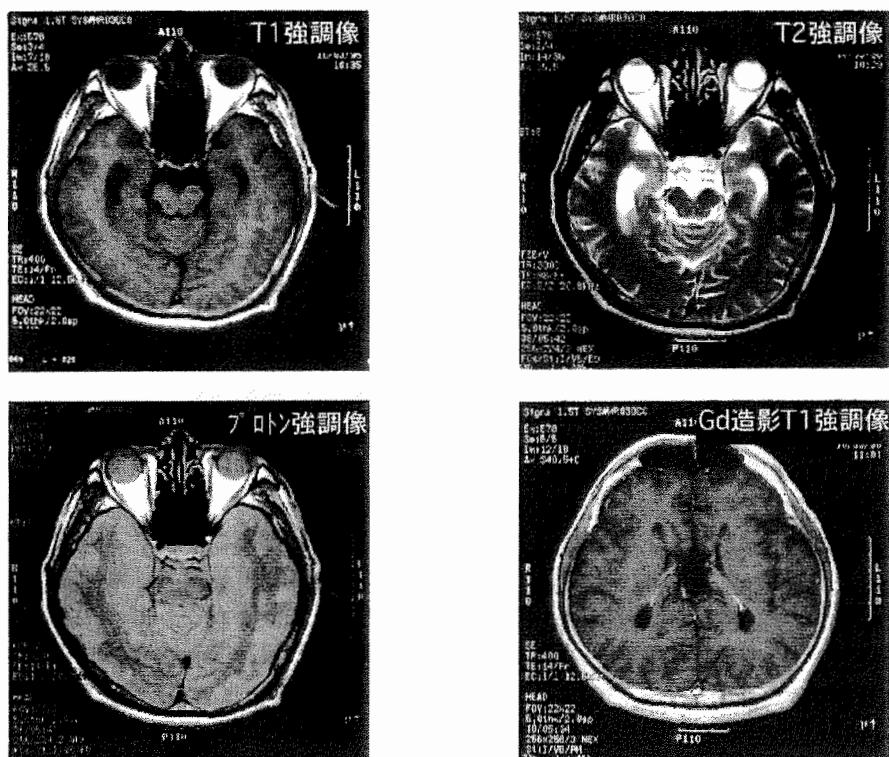


図1 頭部MRI

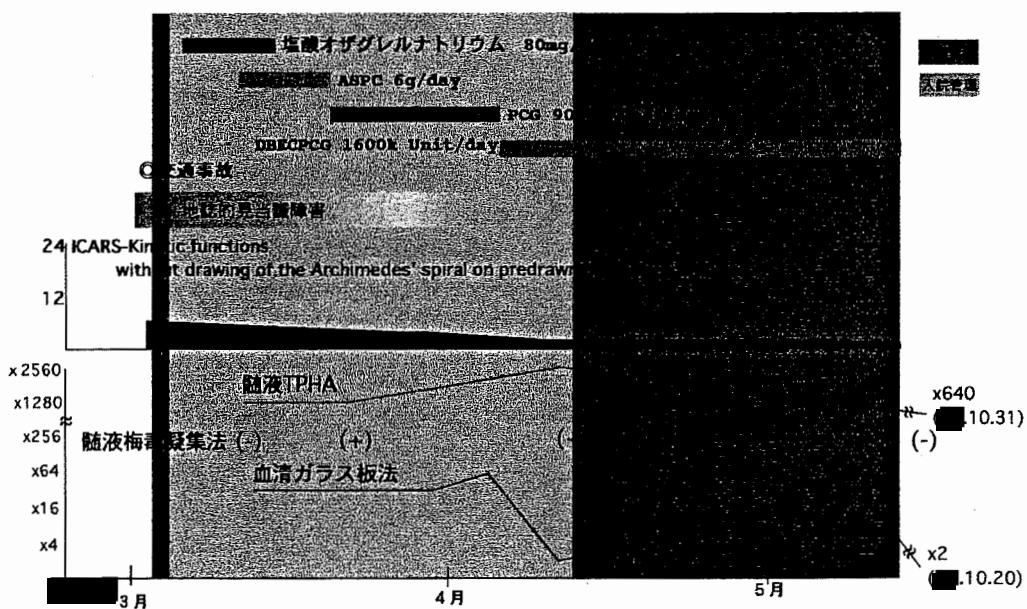


図2 臨床経過

参考文献

- 1) Ito N.: Treatment of Neurosyphilis.
Shinkeinaika Chiryou 1(1): 103, 1984
- 2) Takahashi N. Kawamura M. et al.: Pure

topographical disorientation due to right retrosplenial lesion. Neurology 49: 464-469, 1997

演題番号 17

hu-PBL-NOD SCIDマウスを用いたHIV脳症動物モデル

三浦義治、山本直樹★、小柳義夫★★、水澤英洋

東京医科歯科大学脳神経機能病態学、同微生物学★、東北大学微生物学分野★★

目的

HIV脳症の発症機構を解明するために HIV-1 及びウイルス感染細胞が脳内に移行し、HIV脳症の病理学的变化を再現するモデル動物を開発する。

方法

T細胞・B細胞欠損とさらにマクロファージ機能不全のためヒト臓器が移植可能である NOD-SCID マウス 18 匹を用いた。このマウス 13 匹にヒト末梢血単核球細胞を腹腔内に移植した (hu-PBL-NOD SCID マウス)。移植後 5 日目の 8 匹に感染性 HIV-1 を、5 匹を mock として腹腔内に接種し (1000 感染価/匹)、さらに 7 日後、感染マウス 3 匹、mock の 3 匹、およびヒト細胞を移植していない NOD SCID マウス 1 匹に lipopolysaccharide(LPS, 100 μg/匹)を腹腔内接種した。HIV-1 は、典型的な HIV 脳症患者剖検例の脳実質組織より分離された JR-F1 分子クローンウイルスを用いた。マウスを観察後、腹水中ヒト細胞の再構築と血漿中ウイルス増殖を確認し、脳を回収して固定し、病理学的検討を加えた。

結果

ヒト細胞を移植した 13 匹のマウスでヒト細胞は再構築されていた。HIV-1 を接種した 8 匹すべてのマウスで血漿中 p24 量は高値であり、さらに腹水中ヒト CD4 陽性細胞の減少を認めた。HIV-1 感染マウスのうち、LPS 投与群 3 匹においては非投与群と比較して多くのウイルス感染細胞を脳実質内に認め、その多くはヒト T 細胞であり、少数のヒトマクロファージもウイルスに感染していた。また、HIV-1 感染マウスの LPS 投与群でのみ、マウスニューロンに TUNEL 陽性並びに caspase 3 の活性化を確認し、アポトーシス細胞を見出した。また、このマウス群ではマウスマクログリアの活性化

とアストロサイトーシスが起こっていた。

考察

LPS を投与した感染マウス群でのみマウス神経細胞のアポトーシスを認めた。これは、コントロール群との比較から、ウイルス感染細胞の増加、ヒトマクロファージの移行、マウスマクログリアの活性化、アストロサイトーシスが特徴的な所見であると考えられた。本モデルにおけるこれらの所見は、ヒトにおける HIV 脳症剖検例の報告と多くの点で共通していた。

結論

hu-PBL-NOD SCID マウスへの HIV-1 感染と、それに引き続くマクロファージ系細胞の活性化により、マウス脳に外傷を与えることなく、ウイルス感染細胞の脳内移行に成功した。このヒト細胞の移入と活性化に加え、マウスマクログリアの活性化、アストロサイトーシスを認め、これらはマウス神経細胞の細胞死の重要な因子であると考えられた。本モデルマウスは、ヒトにおける HIV 脳症に多くの点で共通した病理学的变化を認め、そのメカニズムを解明するため有用な動物モデルであると考えられた。

文献

- 1) Koyanagi ,Y. et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 viremia and central nervous system invasion in a novel hu-PBL-immunodeficient mouse strain. J. Virol. 71:2417-24, 1997.
- 2) Petito, C.K. et al. Evidence of apoptotic cell death in HIV encephalitis. Am. J. Pathol. 146:1121-30, 1995.
- 3) Adle-Biassette, H. et al. Neuronal apoptosis in HIV infection in adults. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 21:218-

LPS HIV			hCD3	hCD4	hCD68	p24	neuron	m CD68	GFAP
			TUNEL						
感染群									
LH群	+	LH-1	+++	++	+	++	++	++	++
	+	LH-2	+++	+	+	++	+	++	++
	+	LH-3	++	+	+	++	+	++	++
H群	-	H-1	+	+	-	+	-		+
	-	H-2	+	+	-	+	-		+
	-	H-3	+	+	-	+	-	+	+
	-	H-4	++	+	-	+	-	++	+
	-	H-5	++	+	-	+	-	++	+
mock群									
LM群	+	LM-1	+	+	+	NT	-	++	+
	+	LM-2	++	+	+	NT	-	++	
	+	LM-3	+	+	+	NT	-	++	
M群	-	M-1	+	+	-	NT	-	+	-
	-	M-2	++	+	-	NT	-	+	-
非移植群									
LN群	-	LN-1	NT	NT	NT	NT	-	++	+
	-	N-1	NT	NT	NT	NT	-	-	-
N群	-	N-2	NT	NT	NT	NT	-	-	-
	-	N-3	NT	NT	NT	NT	-	-	-
	-	N-4	NT	NT	NT	NT	-	-	-

表 1 マウス脳の免疫染色結果

hCD3; human CD3, hCD4; human CD4 hCD68; humanCD68
p24; HIV-1 gag p24 mCD68; mouse CD68

- 27, 1995.
- 4) Weis, S. et al. Activation of microglia in HIV-1 infected brains is not dependent on the presence of HIV-1 antigens. Neuroreport. 5:1514-6, 1994.
- 5) James, H.J et al. Expression of caspase-3 in brains from paediatric patients with HIV-1 encephalitis. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 25;380-6, 1999.

演題番号 18

非ヘルペス性辺縁系脳炎と考えられた一例

森田昌代、栗田 正、井上聖啓

東京慈恵会医科大学神経内科

はじめに

単純ヘルペス脳炎（以下 HSE）は、単純ヘルペスウイルス（以下 HSV）の神経親和性から、側頭葉、大脳辺縁系に好発することが知られている。MRI で大脳辺縁系に限局した病変を認め、HSV の関与が否定的な急性発症の脳炎が存在し、非ヘルペス性辺縁系脳炎（以下 NHSE）として報告が散見されている。今回我々は、急性の経過で発熱、意識障害、痙攣を発症し、MRI 所見から急性辺縁系脳炎が疑われた症例を経験したが、ウィルス学的に HSV 感染は否定的であり、傍腫瘍症候群の可能性も低いと考えられ、NHSE と診断した。髄液細胞数は正常で、IgG index が病勢を反映した点が特徴的であった。

症例

症例：80歳男性。主訴：意識障害、痙攣。

現病歴：■■■年11月19日より頭重感と物忘れを自覚。21日には居場所や家族の名が判らず不穏状態となった。24日一側上肢に始まり全身へ拡がる痙攣発作が出現し26日には痙攣重積状態を呈したため入院。

既往歴：■■■年直腸癌手術施行。

入院時現症：体温 37.7°C、整脈で、痙攣重積状態（口部自動症に引き続き右上下肢に拡がる痙攣が 15 分間隔で出現）、意識障害（Glasgow

coma scale で E4M5V1）、Todd 麻痺による右片麻痺がみられ、髄膜刺激症状は認められなかつた。

検査所見：WBC 9600 / μl、CRP 0.0 mg/dl、血液凝固異常を認めた。髄液細胞数 1.6 / μl、蛋白 43 mg/dl、IgG index 0.93 で、各種ウイルス抗体価（単純ヘルペス1・2型、サトウガロ、帯状疱疹、EB、麻疹、狂犬病、インフルエンザ A・B 型）はいずれも陰性、特に単純ヘルペスにおいては DNA-PCR 法および化学発光法を施行したが陰性であった。頭部 MRI 所見は、左側頭葉内側面、左島回、左前頭葉眼窩面、両側海馬さらに右側頭葉内側面に病変の分布をもち、皮質を中心とした著明な脳浮腫に始まり経時的に萎縮性変化をみた。脳波では、左前頭、頭頂、前側頭に周期的な徐波の出現がみられた。

入院後経過：当初ヘルペス脳炎が疑われたためアシクロビルの投与を開始し、痙攣に対してはフェニトイン、カルバマゼピンでコントロールを行なった。脳浮腫の軽減に伴い全身状態は良好となったが、短期記憶障害と逆行性健忘が残存している。

考察

近年、NHSE の症例報告が散見されているが、本例を含めいずれの症例も、生命予後は良好で、髄液細胞数は正常ないし軽度上昇といった点で

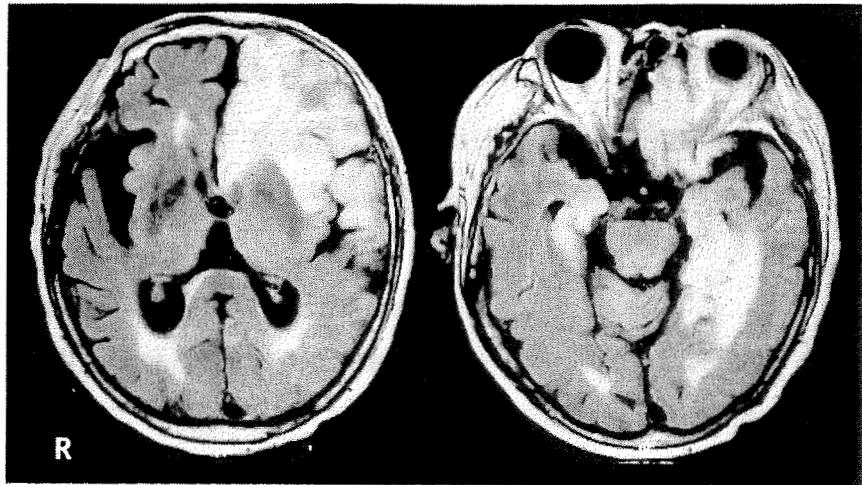


図1 頭部MRI-FLAIR画像（発症14日目）

類似性がみられる。また Schuchardt らは、NHSE の16例中5例に辺縁系型が存在したこと、さらにウイルス性脳炎ではHSE、NHSEに関わらず髄液所見が正常であり得たことを述べている。一方亀井らは、HSEでは髄液所見と意識障害の程度、転帰、後遺症の程度との間に一定の関係はなかったと報告している。

本例においては、むしろ髄液の IgG index が病勢を反映していた。中枢神経系における免疫を介した非可逆性の組織障害が、大脑辺縁系に限局して生じ、生命予後には影響を及ぼさないものの健忘症候群などの後遺症を残す結果となったという推測がなされる。

同様に免疫を介する機序としては、高齢発症という点を考慮すると、傍腫瘍症候群を鑑別する必要がある。抗 Hu 抗体に関連して肺小細胞癌原発が多いといわれているが、一例のみ大腸癌患者の症例を検索し得た。しかしこの場合には、約1年の経過で亜急性に発症した精神症状を主徴しており、本例では癌の再発や転移の徵候がなく、急性発症であったことより、本症候群を否定した。

結論

- 1) 発熱、意識障害、痙攣にて発症し、特徴的なMRI所見から急性辺縁系脳炎と診断された症例を報告した。
- 2) ウイルス学的にHSV感染は否定的であった。
- 3) 発症様式からは、傍腫瘍症候群は否定的であった。
- 4) 髄液細胞数は正常で、IgG index が高値を示した。

文献

- 1) 楠原智彦ら 非ヘルペス辺縁系脳炎の存在について 臨床神経 34:1083-1088, 1994
- 2) V. Schuchardt et al. Non-Herpes simplex encephalitis is early exclusion of Herpes simplex etiology possible? Eur Arch Psychiatr Neurol Sci 236:372-378, 1987
- 3) 亀井聰ら 単純ヘルペス脳炎本邦例の髄液所見の分析 臨床神経 29:131-137, 1989
- 4) A. Janati et al. A mental syndrome associated with colonic carcinoma:Limbic encephalitis? Psychosomatics 28:48-50, 1987

演題番号 19

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の高齢発症例

久留米大学第一内科 東公一、西坂慎也、今泉登史宏、三浦夕美子、藤本浩、綾部光芳、庄司紘史

はじめに

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の報告が増加している。73歳女性の高齢発症例を報告する。

症例

73歳 女性

家族歴・既往歴：特記すべき事項なし。
現病歴：■■■年3月主人の他界後食欲など低下していた。6月20日脱水症の疑いで近くの病院に入院。入院時JCS10, 37°C台の発熱、頭部CT施行されるも異常なかった。入院後傾眠傾向、ついで口周囲のけいれん、39°C台の発熱、嘔吐も出現し、6月23日当院救命センターへ搬入。JCS10～20、四肢筋緊張亢進、右上下肢のミオクローヌス、項部硬直を認め、腱反射低下がみられた。髄液所見で細胞数8/mm³、蛋白29mg/dl、糖94mg/dl、MRIでは両側海馬、扁桃体に異常信号域(図に示す)、脳波で周期性同期性放電を示し、アシクロビル1g/日投与が開始され、7月1日には意識レベルは改善したが、誤嚥、発熱、抗生素投与後、下痢を繰り返しMRSA陽性となり、7月5日当科へ転入院した。
転入院時所見：軽度の意識障害を認め、JCS2～3、項部硬直を認め、臥床状態で、四肢徐皮質様肢位を示し、腱反射減弱、左側でBabinski陽性、膀胱直腸障害を認めた。

検査所見；赤沈27mm/1hr、赤血球373万、白血球数10100/ul、CRP5.53mg/dl、血清HSV CF<4、HSV EIA IgG 4.2、VZV、CMV、EBV、インフルエンザA,Bなどで陰性であった。6月28日の髄液からHSV、VZV、CMV、EBV、HHV6 PCRはいずれも陰性であった。IL-6 11.9 pg/ml、抗Hu抗体、抗Yo抗体陰性。HDS R 15/30.

転科後の経過：偽膜性大腸炎、MRSA大腸炎に対しVCMの投与を行った。意識レベルの改善とともに、3月に主人の他界したこと憶えていないなど記録力・逆行性健忘等の記憶障害が明らかになってきた。8月MRSA陰性化、MRIにおける辺縁系の異常は消失し、起立、歩行などのリハビリ開始、HDS R 23/30、8月20日転院した。

考察

1994年に楠原らが提唱した非ヘルペス性辺縁系脳炎の概念として
1:急性脳炎像を示す。
2:痙攣発作、記憶障害を中心とする。
3:MRIで両側海馬、扁桃体病変(側頭葉内側)を認める。
4:HSV EIAの陰性、CSFからのHSV PCRが陰性、他のヘルペス群ウイルスが陰性である。
5:Hu、Yo抗体などの傍腫瘍性症候群を疑う抗体が陰性である。
6:経過が良好である。

非ヘルペス性辺縁系脳炎の位置付けは、単純ヘルペス脳炎と傍腫瘍性辺縁系脳炎とスペクトルを組み、一部 overlap すると考えられる。病因・位置付け等を示唆する症例として 1992 年の甲平らの症例において血清 HSV IgG 抗体の変動がみられ、1996 年の加地らの症例では傍腫瘍性辺縁系脳炎例で HSV PCR 陽性で、これらの症例ではヘルペス脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎と overlap することを示唆している。一方 1998 年の戸城らの症例では血漿交換が著効を示し、1999 年の田中らの症例においてはステロイドが有効であったと報告されたことから免疫学的機序が推論される。

結論

MRI 所見で両側辺縁系の異常信号病変を示し、経過の良い点から非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と診断した。一般的に若年者に多く、自験例と文献で探し得た症例をみると 30 代を中心に比較的若年者に年齢の集中を認めた。高齢発症は稀である。ヘルペス脳炎、傍腫瘍性症候群とは、PCR, Hu, Yo 抗体などから鑑別した。また病因としては、血漿交換やステロイドが有効であったところからなんらかの免疫学的機序が関与しているのではないかと思われる。



文献

- 1) 楠原ら：非ヘルペス性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経学 34:1083-1088/1994

演題番号 20

精神症状で発症し、その後意識障害発熱を呈した非定型脳炎

瀬川文徳、上木英人、河野知之、西山毅彦、児矢野繁、黒岩義之

横浜市立大学神経内科

はじめに

通常の脳炎では、発熱、意識障害、髄膜刺激症状などの感染症状が先行し、後に精神症状が残るような症例が多い。

一部の症例で、特に若い女性において、精神症状が先行し、精神科疾患として扱われ、後から脳炎であったと気づかれることがある。このような症例は、感染症状が明らかでなく、精神症状が中心となるため、精神疾患と間違われ、精神科に入院してしまうことがある。今回我々は同様な症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例 28歳 女性

主訴；精神症状、意識障害

現病歴；■年11/10、頭痛、自分の子の名前が出てこない、字を書くのに時間がかかるなどの症状が出現した。近医外来受診し、CT、脳波検査されたが、異常は指摘されなかった。診察上でも、明らかな神経学的異常、髄膜刺激症状は指摘されなかった。11/23、家で大声をあげて暴れだし、意味不明な独語を発するようになり、精神分裂病の診断で精神病院に入院となつた。意思疎通不良な状態が続いた。12/3、発熱、意識障害が初めて出現し、12/6に髄液検査が施行され、細胞数112/3、単核球優位の細胞数の増加を認め、当科紹介入院となつた。

入院時現症

体温37.3℃、血圧118/66、脈拍100/min、整。一般内科所見では特記すべき異常所見なく、皮疹、口内炎、陰部潰瘍はなかった。神経学的所見ではJCS30、GCS E2V2M4程度の意識障害を認め、不穏、独語と強い精神症状を認めた。また、項部硬直、Kernig徵候など、髄膜刺激徵候を認めた。瞳孔は5/5mm、対光反射、筋トーヌスは正常で、筋萎縮なく、麻痺や不随意運動は認められなかった。深部腱反射も正常で、病的反射は認められなかった。

入院時検査

末梢血、尿検査、電解質、ホルモン検査では異常なく、IgD 38.1mg/dl [正常；0~9]、補体値50.0 U/ml、血沈 62mm/h、CK 183mU/mlの上昇を認めた。血清IgG 942 mg/dl、CRP 0.1mg/dlは正常であった。髄液検査では初圧 12 cmH₂O、細胞数81/3（単核球優位）、LDH 91 mU/ml [正

常；3~17]と上昇していたが、蛋白 14 mg/dl、糖 79 mg/dl、IgG 2 mg/dl、IgD 0.6 mg/dl以下、ADA 2 IU/lと正常であった。ミエリン塩基性蛋白、オリゴクローナルIgGバンドは検出されなかった。IgG indexは1.02 [正常；0.34~0.85]と上昇していた。サイトメガロ、コックサッキーを含め各種ウイルス抗体価の優位な変動はなかった。調べ得た範囲では抗核抗体等の各種自己抗体は陰性であった。

胸部X線、腹部X線、心電図では異常なく。頭部MRI画像ではT2強調、FLAIR画像にて両側大脳皮質下に散在性小高信号領域を認めた。造影T1強調画像等では明らかな異常は認めなかつた。入院時（12/10）のECD-SPECTでは、前頭葉内側から辺縁系を中心に、基底核、皮質全体に脳血流の増加が見られた。脳波では、徐波化を認め中等度意識障害を示す所見であった。眼科領域、耳鼻科領域の診察検査では、特に異常を認めなかつた。

入院後の経過

精神症状で発症し、その後意識障害、発熱を呈した脳炎と考え、12/7よりアシクロビル1500mg/dayを10日間、12/8よりステロイドパルス（メチルプレドニゾロン1g 3日間、計3クール）を行つた。数日の内に自発開眼が増え、意味不明の発語、不穏行動は減少していった。12/12には日中は覚醒、開眼している状態になり、頭が痛いかという問い合わせうんと答える状態までなつたが、発語の内容は未だ意味不明であった。髄液細胞数、血清IgD、血沈は経過とともに徐々に低下した。12月末より簡単な意志疎通は取れるようになった。1月になり意識障害は軽快し、食事、歩行可能になった。高次機能検査ができる状態になり施行したところ、長谷川式痴呆スケール（HDSR）24/30点、三宅式記憶では有関係 5/10 無関係 不能、trail making testでは58.5secと時間がかかり不良で、かなひろいテストで14個で正答率低下40歳台レベル、意味把握不十分であった。近時記憶障害、左右失認、手指失認、失算失書がみられた。問題行動はなく、礼節は保たれていた。また、感覺異常、麻痺、失行、半側無視、病的把握などはなかった。

経過良好で■年2月退院となつた。発症5カ

月後の診察では、これらの高次機能障害は認められなくなり、社会復帰した。精神症状も認められない。

考察

無菌性、非HSV性急性脳炎の中で、若年女性に起こり重篤な状態が長く続いているが転帰が比較的良好な症例が報告されている（西村ら、97年）。その特徴は以下の通りである。（1）若い女性（2）初期に異常言動などの精神症状が目立つ（3）入院時には意識障害、痙攣がみられる（4）髄液は単核球優位の細胞数增多（5）脳波は徐波主体（6）画像所見では顕著な異常は見られない（7）病原検索で無菌性、かつ非HSV性（8）治療はACV使用、AraA併用、ステロイド併用など（9）入院期間が長い（10）転帰は比較的良好である。我々の経験した症例も、ほぼ上記の特徴を満たしており、若い女性で頭痛を伴った精神症状で発症し、当初、画像上や脳波上異常所見もなく、発熱もなかつたため、患者の不穏行動が分裂病の急性期によるものと診断され、精神科に入院し抗精神病薬を中心に治療されていた。3週間ほどしてから発熱が出現、意識障害の増悪がみられた。髄液での細胞增多があるが、病原検索で明らかな原因ウィルスは検出されなかった。アシクロビル、ステロイドにて軽快し、2ヶ月目で症候的に記憶障害、左右失認、身体失認、失算、失書が一時みられたが、その後、明らかな後遺症を残さず軽快した。

この症例の検査所見では、髄液細胞数、血清IgD、血沈が経過とともに変動したことが、特徴のひとつであった。血清IgDは、正常者で2~3mg/dl、血中半減期は2.8日で、分解を起こしやすく、代謝が速く、その生物学的な役割などはまだ明らかではない。血清IgDが上昇する疾患としては、IgD型骨髄腫、Behcet病以外に、Vogt・小柳・原田病、慢性骨髄炎、らい病、皮膚感染症、慢性肝炎などの慢性炎症性疾患があげられる。Behcet病ではIgDは炎症反応を示す因子のひとつとしてあげられており、活動期に高値を示し、疾患活動性の指標になると考えられている。しかし、本症例はBehcet病としては特徴的な身体所見、HLA-B27もなく、否定的であると考えられる。この症例では入院時IgD高値を示し、治療とともに低下しており、IgD高値は、この患者の脳炎の病態と何らかの関連があると考えられる。リンパ球表面表出IgDは、Bリンパ球分化過程におけるトレランスの予防や抗原に対するリセプターとしての役割が考えられている。リンパ球表面表出IgDは、未熟B

細胞が成熟B細胞になる過程でIgMとともにリンパ球表面に表出される。成熟B細胞がIgG、IgA、IgMの抗体産生細胞に分化し免疫が獲得されていく過程で、IgMはIgGへのクラスチェンジされ、IgDは表出されなくなる。この症例におけるIgD高値については、非特異的な慢性炎症所見のひとつと考えることもできるが、何らかのウイルス感染に対して、免疫が獲得できず、感染が遷延してしまう、患者自身の何らかの免疫学的異常を示しているとも考えられる。このような精神症状を主体とする非定型脳炎が、明らかに若年女性に多いことも、感染するウイルスの種類ばかりでなく、患者（宿主）自身の何らかの要因があると考えられる。

精神症状の出現が発熱や神経症状の出現に先行し、前景に現れた非定型脳炎と記載されている症例報告を11例あった。（表1）全ては若年女性で、発熱は全例に認められるが、後から出現している。治療は抗精神病薬、ステロイド、アシクロビル、抗けいれん薬が主であり、平均3.2ヶ月という長い経過をとるもののが多く、発熱や痙攣などの神経症状が出現し、脳炎が疑われるという経過をとっている。脳炎の中には、初期症状として精神症状を呈するものがあり、その精神症状は内因性、心因性精神病と鑑別が困難な場合が多い。幸いに予後は良好であるが、しかるべき治療がなされなかつた場合、不幸な転帰をとる可能性は否定できず、急性期精神分裂病の診断において本疾患群の鑑別の必要性が示唆される。

文献

1. 西村敏樹 他 : Neuro-infection 2 : 74-76, 1997.
2. 山田治来 他 : Neuro-infection 2 : 77-79, 1997.

症例	性別	年齢	性別	初発症状	脳膜炎・髄膜炎	神経症状	皮膚症状	眼疾患	脳脊髄液	治療	経過	追跡記録	
本症例	■	28	F	0日	22日	+	精神運動亢進、失認、失語、失聴、失視、失歩	2日	11/2/24 24/2/24	-	ACV, steroid 抗精神病薬	3ヶ月	辺界記録、手指失能、大糞失禁
山田治来	女	20	F	0日	20日	20日	精神運動亢進、失認、失語、失聴、失視、失歩	8日	1/2/24 2/24	-	ACV, steroid 抗精神病薬	4ヶ月	なし
島井功	男	52	F	0日	30日	14日	精神運動亢進、失認、失語、失聴、失視、失歩	8日	1/2/24 2/24	-	steroid 抗精神病薬	2ヶ月	性格変化・精神記録簿
岡田文彦	男	28	F	0日	20日	-	精神運動亢進、失認、失語、失聴、失視、失歩	1日	1/2/24 2/24	-	steroid 抗精神病薬	4ヶ月	なし
岡田文彦	男	28	F	0日	29日	32日	精神運動亢進、失認、失語、失聴、失視、失歩	20日	1/2/24 2/24	-	steroid 抗精神病薬	3ヶ月	なし
山田治来	女	28	F	0日	22日	0日	精神運動亢進、失認、失語、失聴、失視、失歩	1/2/24 2/24	2/24/1 1/2/24	-	ACV, steroid 抗精神病薬	2.5ヶ月	なし
山田治来	女	23	F	0日	15日	-	精神運動亢進、失認、失語、失聴、失視、失歩	15日	1/2/24 2/24	-	steroid 抗精神病薬	2ヶ月	なし
島井功	男	26	F	0日	10日	4日	精神運動亢進、失認、失語、失聴、失視、失歩	4日	1/2/24 2/24	-	steroid 抗精神病薬	3ヶ月	性格変化・精神記録簿
古畑大介	男	29	F	0日	7日	10日	精神運動亢進、幻覚、幻聴、妄想、失認、失語、失聴、失視、失歩	7日	1/2/24 2/24	-	steroid 抗精神病薬	1ヶ月	なし
岡田文彦	男	35	F	0日	5日	14日	精神運動亢進、失認、失語、失聴、失視、失歩	5日	1/2/24 2/24	-	steroid 抗精神病薬	2ヶ月	なし
平山桂生	男	18	F	0日	2月	10日	精神運動亢進、失認、失語、失聴、失視、失歩	10日	1/2/24 2/24	三クライアント steroid 抗精神病薬	2ヶ月	なし	
小林文治	男	13	F	0日	不詳	8日	精神運動亢進、失認、失語、失聴、失視、失歩	不詳	4/2/24 4/24	-	steroid 抗精神病薬	13ヶ月	定期検査、記録力検査

表1、精神症状で発症した脳炎

演題番号 21

髄液 PCR よりアスペルギルス髄膜炎と考えられた症例

宮崎一秀*，藤川径子*，広井敦子*，久保昌史*，大原久仁子*，宇野洋美*，望月温子*，竹内恵*，太田宏平*，内山真一郎*，楳村浩一**，岩田誠*

*東京女子医科大学神経内科，**帝京大学医真菌研究センター

はじめに

脳アスペルギルス症はほとんどが白血病，AIDS，臓器移植後等の免疫機能低下時に発症し，病態としては脳膿瘍，肉芽腫が大部分であり髄膜炎はまれである(1)。今回我々は明らかな免疫異常を伴わず，アスペルギルスが原因と考えられた髄膜炎症例を経験したので報告する。

症例

45才，男性。主訴は発熱。34才時に感染性心内膜炎，39才時に脳梗塞，弁膜置換後カンジダ心内膜炎，41才時にアナフィラクトイド紫斑に罹患した。渡航歴，ペット飼育歴はない。■年3月頃より37°C程度の発熱が出現，次第に上昇するようになつたため，6月25日に他院に入院し全身検索を行つたが，確定診断がつかないまま9月22日退院となつた。8月12日に右片麻痺，右同名半盲が出現，左視床に梗塞巣を認めた。その後も度々39°C以上の発熱を認め，10月中旬からは頭痛を伴うようになつたため，11月4日当院呼吸器内科入院，髄液検査にてリンパ球優位の細胞数増加を認めたため12月1日当科転科となつた。一般理学的所見では37°C台の発熱を認めるほか異常なく，神経学的所見では右上四半盲，顔面を含む右半身の感覚鈍麻，右下肢の筋力低下と錐体路症状を認めたが，髄膜刺激症状は明らかでなかつた。一般検査では軽度の白血球減少(3960/ μ l)，CD4陽性T細胞の減少を認めたがHIV抗体は陰性であった。血清のアスペルギルス抗体が陽性であり，アスペルギルス抗原，クリプトコッカス抗原，カンジダ抗原は陰性であった。

胸部CTで左下肺野に陳旧性肺炎像を認めた。MRIで左視床梗塞を認め，MRAngioで左内頸動脈閉塞を認めた。髄液検査では細胞数282/ μ l，単核球：多核球=271:8，蛋白272g/dl，糖49mg/dl(血糖128mg/dl)，IgG index 1.95，細菌培養，墨汁染色，結核菌PCR，真菌培養，クリプトコッカス抗原，アスペルギルス抗体，アスペルギルス抗原，カ

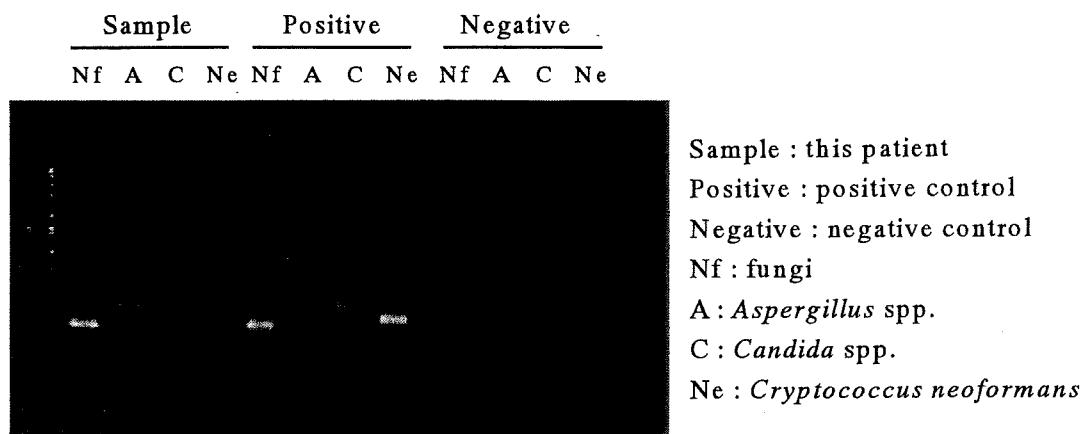
ンジダ抗原いずれも陰性であったが，髄液 β -D glucanが300pg/ml以上と高値を示したことより真菌性髄膜炎が疑われた。髄液の真菌PCR(東洋紡ジーンアナリシス)が陽性を示し，增幅産物の解析にて*Aspergillus fumigatus/flavus/restrictus group*に相当する塩基配列が検出されたことから、アスペルギルスによる髄膜炎が疑われた(図)。

■年11月よりamphotericin B(AMPH-B)を開始したが，腎機能障害が出現したため，fluconazole(FLCZ)に変更，約1ヶ月間は改善していた。■年12月再び発熱，髄液細胞数増加を認めたため，AMPH-B，flucytosine(5-FC)に変更，AMPH-Bの副作用を予防するためbethamethasone(2~4mg/day)を併用した。その後髄液細胞数， β -D glucanは次第に低下し，■年3月，itraconazoleに変更したが，約1週間で薬疹が出現したため，FLCZ，miconazoleに変更した。■年5月上旬より再び発熱，頭痛が出現，髄液細胞数， β -D glucanが再び上昇したため，再度AMPH-Bを開始し，改善を認めた。5月上旬のMRIでは，左基底核にT1，T2高信号域をみとめ，髄膜炎の治療とともに縮小，5月末には消失した。経過中にNK細胞活性の著明な低下，好中球殺菌能の軽度低下を認めたが，NK細胞活性はbethamethasoneの減量とともに正常化した。また入院時に認めたCD4陽性T細胞減少は，治療とともに改善した。■年4月の胸部CTでは炎症像は改善しており，現在感染源として人工弁を疑い再手術を検討している。

考察

アスペルギルス髄膜炎において病原真菌が同定された報告は3例のみであり，いずれも薬物中毒，副腎皮質ステロイド，化学療法などの免疫機能低下が原因となっている(2)~(4)が，本例では軽度の好中球殺菌能低下を認めたのみであり，原因としてはアスペルギルスによる肺病変，人工弁を含む心内膜炎

Figure. Nested PCR Based Identification of Pathological Fungi



が疑われた。他臓器のアスペルギルス症に膿瘍、髄膜炎を合併した報告において病原真菌が同定することは困難とされていたが、近年遺伝子診断が研究され、髄膜炎においても報告されている(4)。肺アスペルギルス症ではPCRによる診断は真菌培養と同等の特異性があり、感度が高いことが確認されており、真菌性髄膜炎においても積極的に遺伝子診断をもちいるべきであると考えられた。また本例の髄液 β -D glucan は細胞数の増減と相關していた。クリプトコッカス髄膜炎では髄液 β -D glucan の上昇は軽度であり病勢との相関もみられないと報告されている(5)が、ムコール、クリプトコッカス以外の真菌性髄膜炎では、髄液 β -D glucan が診断および病勢の評価に有用であると考えられた。また本例のMRIで認めた左基底核の病変については、臨床的に麻痺、感覺障害、失調の悪化を認めず、発熱、髄液所見とともに改善したことより、梗塞や出血ではなくアスペルギルスによる血管炎および局所的炎症と考えられた。

結論

アスペルギルス髄膜炎と考えられた症例を報告した。真菌性髄膜炎の診断に、髄液 β -D glucan および髄液PCRが有用と考えられた。特に培養や抗原抗体検査にて診断が確定しない場合に、真菌PCRが有用であることを強調したい。

文献

- (1) Rippon JW : Central nervous system aspergillosis. Medical mycology, WB Saunders co, Philadelphia, 1988, pp633-634
 - (2) Gordon MA, Holzman RS, Edward HS et al : Aspergillus oryzae meningitis. JAMA 235: 2122-2123, 1976
 - (3) 斎藤尚宏, 田郷英昭, 小野寺淳一ら : アスペルギルス髄膜炎により両側の cavernous sinus syndrome を呈した慢性関節リウマチの1例 (会). 臨床神経学 38 : 360, 1998
 - (4) Kami M, Shirouzu I, Mitani K et al : diffusion-weighted echo-planar MR 画像と髄液ポリメラーゼ連鎖反応の併用による中枢神経アスペルギルス症の早期診断. Internal Medicine 38 : 45-48, 1999
 - (5) 胸水中および髄液中の(1→3) β -D-glucan 値の臨床的意義についての検討. 感染症学雑誌 71: 1210-1214, 1997

演題番号 22

アスペルギルス感染症が関与していると考えられた海綿静脈洞部内頸動脈破裂の1例

松田 博*, 渋谷 誠**, 泉 義雄*, 篠原幸人*

*東海大学医学部神経内科, **同 病理

はじめに

中枢神経系の真菌症は単独で発症することは少なく、その多くは全身性真菌症の部分症状として現れる続発性真菌症である。近年、抗生物質大量投与、ステロイド剤の投与、免疫抑制薬の投与などによる日和見感染症として中枢神経系の真菌症に遭遇する機会も少なくない。その中でもアスペルギルス症はカンジダ症とともに膿瘍や動脈瘤・血管炎・出血性梗塞などを呈することが多いとされている。今回われわれはアスペルギルス感染症が関与していると考えられた海綿静脈洞部内頸動脈破裂の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症例

76歳 男性 無職（東海神内 940398-6A）

主訴 右眼瞼下垂、複視

既往歴 46歳時糖尿病、心房細動。75歳時より尋常性天疱瘡のため当院皮膚科に入院。プレドニゾロン 50~25mg/day 内服治療をされ、退院後外来にて漸減中であった。

現病歴 ■■■年1月初旬、右鼻根部の異常感覚が出現した。2月10日起床時、頭痛・右眼瞼下垂が出現。11日には開眼不能となり複視も出現したため、16日当院神経内科に緊急入院となつた。

入院時現症 身長 176cm、体重 60kg。体温 37.0°C、血圧 138/96mmHg、脈拍 72/min 不整。皮疹なし。右眼球結膜に軽度の充血を認めるが、

眼球突出は認めず。眼窩部・頸部に血管雜音を聴取せず。鼻腔内・口腔内に粘膜疹なし。耳漏・鼻漏認めず。呼吸音清・心音純。関節腫脹・圧痛はない。神経学的所見：意識清明。構音障害認めず。視野障害認めず。右眼瞼下垂を認め、瞳孔は正円も右 5mm・左 3mm と左右差があり、右眼の対光反射は消失していた。眼位の異常は認められなかつたが、右眼は全方向性に眼球運動障害を認めた。顔面感覺障害認めず。角膜反射は両側とも正常。その他の脳神経系、運動系、感覺系、反射、協調運動に異常を認めなかつた。入院時検査所見：WBC 11200/ μ l, CRP 4.17mg/dl, 赤沈 20mm/1h と血液検査で炎症反応を認めた。髄液所見では細胞增多を認めず、蛋白が 74mg/dl と軽度上昇を認めた。心電図上心房細動を認めたが、胸部 X-P では肺炎像その他の異常所見は認められなかつた。

頭部 MRI：右海綿静脈洞部は拡大し、内部には T1WI で high, T2WI で low signal intensity を呈する腫瘍像を認め、その一部は蝶形骨洞内まで進展していた。

経過 症状・検査所見よりいわゆる海綿静脈洞症候群と考え、原因検索を開始した。鼻腔・副鼻腔に関しては、耳鼻科初診時のファイバースコープでは鼻入口部の軽度炎症以外は明らかでなかつた。入院 2 日目の深夜、突然の鼻腔・口腔からの大量の動脈性出血を來し、急性気道閉塞および出血性ショックのため死亡した。

剖検所見 蝶形骨洞と拡張した右海綿静脈洞

	報告者(年)	年齢・性別	部位	感染経路	基礎疾患
1	Davidson et al.(1971)	75・M	BA	直接浸潤	副鼻腔炎
2	Visudhiphan et al.(1973)	5・M	MCA	血行性	肺炎
3	Horten et al.(1976)	17・F	MCA, ACA	血行性	大動脈狭窄
4	Ahuja et al.(1978)	18・M	ICA	直接浸潤	副鼻腔炎
5	Ichikawa et al.(1984)	72・M	ICA	血行性	肺炎
6	Walsh et al.(1985)	64・F	PCA	血行性	Cushing Syn.
7	Vu et al.(1986)	62・M	ACA	血行性	慢性腎不全
8	Scully et al.(1988)	27・M	BA	血行性	白血病
9	Iihara et al.(1990)	78・F	BA	直接浸潤	脳腫瘍
10	Masago et al.(1992)	75・F	MCA	血行性	気管支肺炎
11	Kurino et al.(1994)	63・M	VA	直接浸潤	頭蓋底肉芽腫
12	本症例(2000)	76・M	ICA	直接浸潤	副鼻腔炎

表 アスペルギルスによる真菌性脳動脈瘤破裂

の内部に肉芽腫と血腫が充満しており、海綿静脈洞内内頸動脈は破裂していた。組織学的には蝶形骨洞から右海綿静脈洞にかけて蝶形骨を破壊する炎症性肉芽組織が存在し、海綿静脈洞内の脳神経を巻き込んでいた。内頸動脈壁は完全に破裂し、内部はアスペルギルスの浸潤した肉芽組織が覆っていた。

考察

真菌性動脈瘤は比較的稀であり、過去に30例の報告があるのみである。起因菌はアスペルギルス症によるものが最多で70%を占め、カンジダ、藻菌類がそれに次いでいる。発症年齢は5歳から70歳代まで様々である。感染経路は脳外科的処置に伴うものを除くと種々の基礎疾患の経過中に起こった全身性真菌症による血行性侵入が半数以上を占め、副鼻腔炎からの直接浸潤はまれである(表)。発症部位・様式は全例脳主幹動脈破裂による膜下出血で且つ全例死亡例である。今回われわれが示した症例は、ステロイド投与中にアスペルギルスが副鼻腔炎を来し、蝶形骨洞から海綿静脈洞内に侵入した後に真菌性動脈瘤を形成し、破裂したものと考え

られた。また本例は組織浸潤・骨破壊を伴ういわゆる invasive type のアスペルギルス症であったため、副鼻腔内の大量出血が鼻腔内・口腔内へ及んだ極めて稀な例と考えられた。

結論

海綿静脈洞症候群を呈し、内頸動脈の真菌性動脈瘤の破裂により死亡した一例を報告した。頭蓋内血管の真菌性動脈瘤破裂は診断困難で予後不良のことが多く、注意を要する疾患である。

文献

- 1)Kim DG. et al. Cerebral aspergillosis in immunologically competent patients. Surg Neurol 40:326-331,1993
- 2)Walsh TJ. et al. Aspergillosis of the central nervous system: Clinicopathological analysis of 17patients. Ann Neurol 18:574-582,1985
- 3)Okada T et al. Subarachnoid hemorrhage caused by aspergillus aneurysm as a complication of transcranial biopsy of an orbital apex lesion:case report. Neurol Med Chir(Tokyo) 38:432-437,1998

演題番号 23

慢性クリプトコッカス脳髄膜炎の経時的 MRI 変化

奈良井恒*、真邊泰宏、出口健太郎、岩槻香、坂井研一、阿部康二
岡山大学神経内科、*現岡山赤十字病院内科

はじめに

クリプトコッカス脳髄膜炎での MRI 所見の特徴としては直径 3 mm 程度から数 cm の T1 強調像にて等信号から低信号、T2 強調像にて高信号を呈する cryptococcoma を形成すること、炎症所見に乏しく、ガドリニウムによる造影効果を得にくいことが指摘されている。今回我々は慢性クリプトコッカス脳髄膜炎の症例で cryptococcoma を形成する過程を MRI にて経時的にとらえることができたので報告する。

症例

50 歳、男性

主訴：全身倦怠感

既往歴：46 歳時、B 型肝炎、C 型肝炎を指摘される。48 歳時、肺結核

現病歴：■年 9 月下旬より発熱、頭痛、全身倦怠感出現。髄液検査にて細胞数 220/3(単核球 95%)、蛋白 153 mg/dl、糖 32 mg/dl、クリプトコッカスネオフォルマンス抗原陽性であったため、クリプトコッカス脳髄膜炎として FLCZ200 mg/day を投与された。その結果、自覚症状は改善したが、FLCZ400 mg/day に増量するも髄液細胞数は 100/3～200/3 で推移し、改善しないため ■年 9 月 3 日当科入院となった。

入院時現症：内科学的には異常所見を認めなかった。神経学的には Kernig sign が陽性であったほか異常を認めなかった。

検査所見：末梢血・一般血液生化学に異常なし。HIV 抗原陰性。免疫能正常。髄液検査では細胞数 129/3(単核球 96%)、蛋白 150 mg/dl、糖 33 mg/dl(血糖 99 mg/dl)、クリプトコッカスネオフェルマンス抗原陽性であった。

入院後経過：9 月 13 日より AMPH-B20 mg、30 mg の隔日投与、5-FC 6 g/day の投与を開

始。髄液細胞数、蛋白の低下を認め、10 月にはクリプトコッカス抗原も陰性化した。12 月 20 日、髄液細胞数が 27/3 の時点で AMPH-B、5-FC を終了し、FLCZ400 mg/day の内服を開始。12 月 22 日当院退院となった。その後も髄液所見の改善は持続し、■年 4 月の時点で髄液細胞数は 2/3 となった。

頭部 MRI 所見：

視床病変 ■年 10 月 11 日に左視床に T1 強調像で等信号、T2 強調像で高信号、ガドリニウムで淡く造影される径約 2 cm の病変が認められた。11 月 16 日には T2 強調像で高信号が淡くなり、造影効果が消失。その後、病変は T1 強調像にて低信号を示す cryptococcoma を形成。■年 9 月の時点では一時的に辺縁部に造影効果を認めたが、髄液細胞数の低下と共に造影効果は消失した。

橋病変 橋中心部より右側に径数 mm の T1 強調像で等信号、T2 強調像で周辺部に淡い高信号域を伴った高信号、ガドリニウムで造影される病変を認めた。その後、経時的に T1 強調像で徐々に低信号となり、T2 強調像では周辺部の淡い高信号域が徐々に減少し、ガドリニウムでの造影効果も消失した。中心部では低信号域が出現。微小出血による鉄の沈着と考えられた。

考察

クリプトコッカスは初期感染巣より血行性に脳に至り、主としてびまん性の髄膜炎を引き起こす。また、血行性あるいは髄膜からの浸潤によって脳実質内の病変が生じることもある。脳実質内病変は、菌、炎症細胞、ムコイド様物質に満たされ、Virchow-Robin 腔の拡張が認められ gelatinous pseudocyst と呼ばれる。更に進行すると脳実質内に肉芽腫を形成し

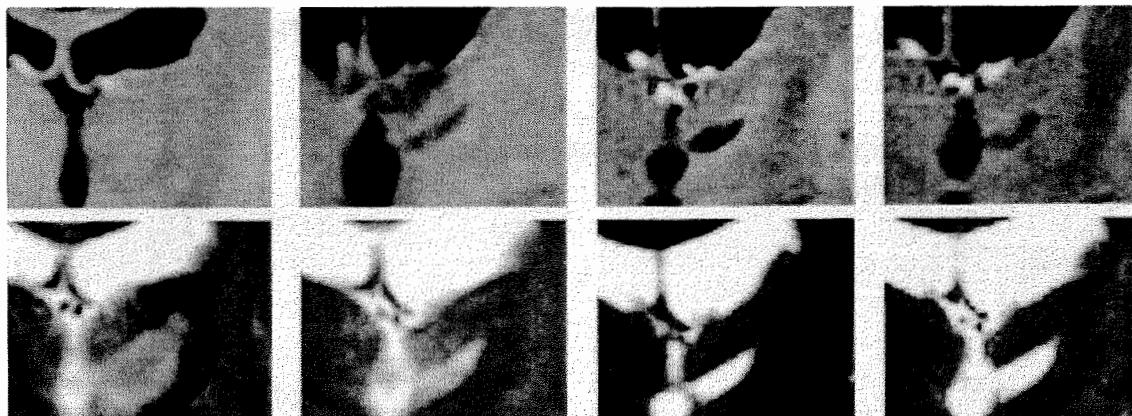


図1 視床病変 (左より■10/11, 10/16, ■9/10, 12/15) 上段: Gd-enhance, 下段: T2WI

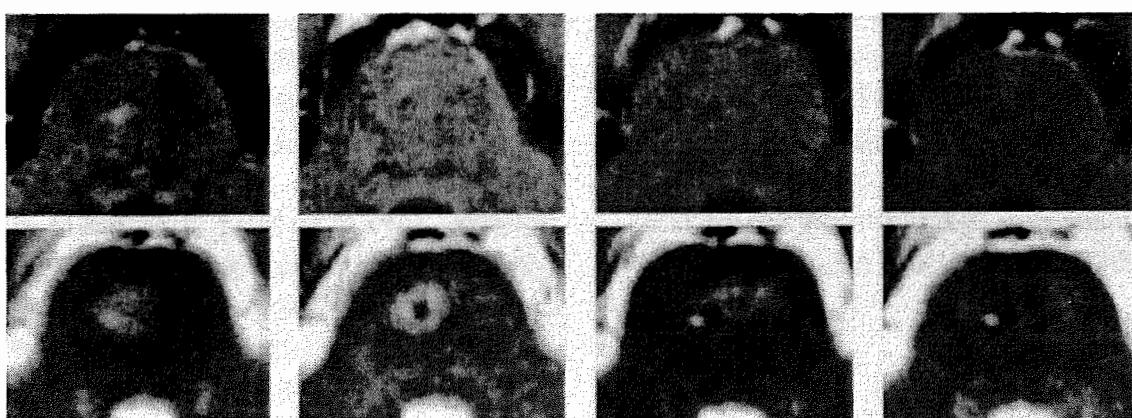


図2 橋病変 (左より■9/10, 9/30, 10/26, 11/17) 上段: Gd-enhance, 下段: T2WI

cryptococcoma と呼ばれる。cryptococcoma の MRI 所見の特徴は直径 3mm 程度から数 cm の T1 強調像で等信号から低信号、T2 強調像で高信号を呈し、炎症所見、浮腫性変化に乏しく造影効果が得られにくい^{1,2}、と報告されているが、本症例において視床病変では発病直後に T1 強調像で等信号から高信号、T2 強調像で高信号、ガドリニウムにより淡く造影される直径 2cm 程度の cryptococcoma を認めた。この病変はその後収縮し、T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号となり、ガドリニウムによる増強効果は消失した。しかし、髄液細胞数が増加した時には周囲に淡くガドリニウムによる造影効果が出現した。また、橋病変においては初期の浮腫性変化、ガドリニウムによる造影効果が明らかに認められ、それが収束すると共に中心部に T2 強調像で低信号を呈する領域が出現した。このことからクリプトコッカス脳髄膜

炎においても活動性の高いときには炎症が存在し、MRI において造影効果を認めるものと考えられた。また、橋病変については血液脳関門の破綻が生じたものと考えられた。

結論

慢性クリプトコッカス脳髄膜炎の 1 例を経験し、cryptococcoma の形成過程を経時的に MRI にて観察し得た貴重な症例と考えられたので報告した。

文献

- 1) 亀井博之ら. MRI が診断に有用であったクリプトコッカス脳髄膜炎. 神經内科, 46:617-621, 1997
- 2) 熊沢和彦ら. 中枢神経クリプトコッカス症の経時的 MRI 変化. 臨床神経学, 38:831-837, 1998

クリプトコッカス髄膜炎に対しアンフォテリシンB・フルシトシン併用療法中に生じた無顆粒球症の検討

南雲清美, 宗像 紳, 鈴木浩二, 嶋山治子, 小島重幸

松戸市立病院神経内科

はじめに

クリプトコッカス髄膜炎に対してアンフォテリシンB (AMPH)・フルシトシン (FC) 併用療法が初期治療の第1選択として使用されている。我々はAMPH・FC併用療法中に顆粒球・血小板減少症を呈した症例を経験した。顆粒球・血小板減少症の原因とフルシトシンの投与方法の知見につき報告する。

症 例

患 者：77歳、男性（松戸市立神内1172436）。

主 呂訴：頭痛、嚥下障害、構音障害。

既往歴：気管支拡張症、糖尿病。

現病歴：■年3月中旬から食欲低下、全身倦怠感が出現した。4月9日頭部打撲し、その後頭痛、食欲低下が増悪した。4月15日37～38度の熱発があり、4月19日独歩で近医へ入院した。その後ふらつき、嚥下障害、構音障害、聽力低下、傾眠で、4月29日項部硬直を認められ、5月6日当科に入院した。

入院時現症：一般身体所見：169cm, 55kg。血圧170/102mmHg, 体温37.5℃, 胸・心音は聴診上異常はない。神経学的所見：意識は傾眠。見当識は正常。高次機能障害はない。眼球運動は制限はなく、瞳孔は2.5,2.5mmで正円同大。項部硬直は4横指、Kernig徵候は陽性。左眼瞼下垂、嚥下障害、嗄声と両側聽力低下を認める。四肢の運動麻痺はなく、腱反射は正常、左Babinski徵候陽性。感覺障害は認めない。

検査所見：WBC:5800/mm³ (seg 89%, lym 9%↓, mono 2%)とリンパ球の低下。RBC413×10¹¹, PLT18.3×10¹¹, CRP 1.05mg/dl, BS146mg/dl, GOT147IU/l, GPT187IU/l, BUN15.9mg/dl, Crea0.46mg/dl, Na141mEq/l, Cl102mEq/l, K4.1mEq/l, IgG1450mg/dl, IgM165mg/dl, C3 90mg/dl, C4 36mg/dl, 補体値39.6。HBsAg, HCV, HIV, HTLV-1：陰性。胸部XP, CT：異常なし。髄液所見：初圧140mmH₂O, 細胞数69/mm³, 蛋白116mg/dl,

糖11mg/dl (血糖160mg/dl)。培養では髄液と尿でCryptococcus neoformansを確認。髄液抗原価は256倍。脳波：基礎波7-9Hz/sec, θ波。頭部CT：脳室の軽度拡大を認めるが、後頭蓋窓、基底核には異常信号を認めない。

経過（図1）：5月12日からアンフォテリシンBを漸増し25-35mg/日(0.4-0.6mg/kg/日) 静脈投与とフルシトシン8g/日(150mg/kg・d)を経口投与した。6月21日（治療開始40日目）には意識レベルと項部硬直の改善が認められ、髄液所見は細胞数9/mm³,蛋白,糖は正常となり、髄液抗原価は128倍と減少し、髄液培養ではCryptococcusは陰性になった。しかし7月13日（治療開始62日目）頃より恶心、嘔吐あり、7月22日（治療開始71日目）より嘔吐、下痢著明となり翌23日に併用療法を中止した。白血球は7月23日6800/mm³であったが、7月26日には1700/mm³と急激に減少し、その後も減少し続け血小板も減少し、septic ショックとなり7月31日に死亡した。クリアチニンクリアランス (Ccr) は平均60ml/minを推移していたが、恶心、嘔吐症状が出現した頃から急激に低下した。保存した血清でフルシトシンの濃度を測定（6月22日、7月6日、7月13日）した所、6月22日は125、7月6日73.3、7月13日は110 μg/mlと高値を示していた。AMPH-Bの総投与量は2gである。

考 察

本症例の経過の後期で認められた恶心、嘔吐、下痢などの消化器症状、ならびに顆粒球・血小板減少症の原因として最も可能性が高いのはフルシトシンの副作用と考えられる。非AIDS患者でのAMPH-B・FC併用療法による顆粒球・血小板減少症の頻度は18～22%で、出現時期は2週間以内 51%，4週間以内 91%とされ、Toxicityはフルシトシン血中濃度100 μg/ml以上が2週間、それ以上持続する時である。さらに顆粒球・血小板減少のpeakはフルシトシン中止

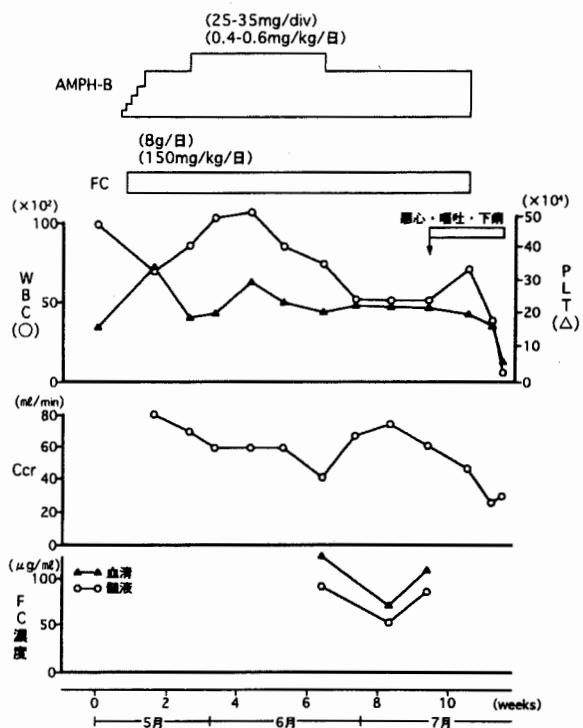


図1：経過表。詳細は本文参照。

後8～13日目と報告されている¹⁾。

本例で測定したフルシトシン濃度とクレアチニクリアランス（Ccr）との関係（図2）は、Ccrが60ml/minを下回るとフルシトシンの血中濃度が100μg/mlを越すことが明らかになった。

本例の顆粒球・血小板減少症は消化器症状が出現するとともに、Ccrは40ml/min以下へ減少し、フルシトシンの血中濃度は100μg/mlを優に越え続け、骨髄抑制を来たしたと推定された。

フルシトシン投与の知見としては、1) 血中濃度のモニターが可能な時は投与量：100～150mg/(kg・d)、血中濃度：50～100μg/mlあるいは25～50μg/ml。2) 血中濃度のモニターが可能でない時は投与量：50～75mg/(kg・d)と報告されている^{2,3)}。

AIDS患者ではフルシトシンの副作用による血球減少は非AIDS患者より高率であり、さらに再発予防の問題から、AMPH-B、FC療法のinitial therapyとイトラコナゾール、フルコナゾールのconsolidation therapyについてコントロールstudyが行われている⁴⁾。AMPH-B・FC併用療法が初期治療である現状から考えて、FCの副作用の防止のためには血中濃度のモニター、Ccrの

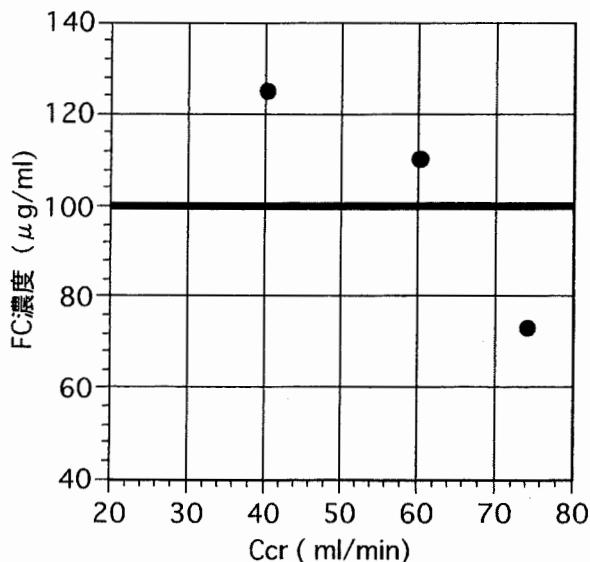


図2：血清フルシトシン濃度とCcrとの関係。

測定は必要であると考えられる。

結論

- アンフォテリシンB・フルシトシン併用療法中に顆粒球・血小板減少症を併発したクリプトコッカス髄膜炎の77歳男性例を報告した。
- 本例の顆粒球・血小板減少症の原因是、フルシトシン血中濃度の高値の持続と腎機能障害が加わったためと推定された。
- フルシトシンの投与量は、通常量(100-150mg/kg・d)を血中濃度測定しながら、低用量(50-75mg/kg・d)投与が妥当と考えられ、両場合とも腎機能測定は必須と考えられた。

文献

- Stamm AM, Diasio RB, Dismukes WE et al. Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis. Am J Med 83: 236-242, 1987
- Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. N Engl J Med 317: 334-341, 1987
- Armstrong D. Treatment of opportunistic fungal infections. Clin Infect Dis 16:1-9, 1993
- van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 337:15-21, 1997

演題番号 25

HIV 非感染者に発症したトキソプラズマ脳炎の一例

黒川克朗 *、山田滋雄 *、湯浅龍彦 *、小林康生 **、菅根一男 **

*NCNP 国府台病院神経内科 **信州大学寄生虫学講座

はじめに

非 HIV 患者に発症し、特異的な画像所見を呈したトキソプラズマ脳炎の一例を文献的考察を加えて報告する。

症例

症例は 63 歳男性、職業は会社経営。家族歴では母脳梗塞。既往歴は 35 歳時胃潰瘍。犬飼育歴あり。主訴は頭痛、不穏。■■■年 6 月初めより頭痛あり、7 月 10 日頃より歩行障害が出現。7 月 14 日頃より易刺激性亢進し、7 月 15 日午前 2 時頃より頭痛増悪し、某院に救急車で受診した。頭部単純 CT にて異常認めず、午前 10 時頃より攻撃的、不穏状態となり、7 月 16 日当院精神科に転院。同日の髄液検査で細胞数高値、脳炎の診断で神経内科に転科。転科時の身体所見；血圧 118/82、体温 37.0℃、表在リンパ節腫脹は触知せず。神経学的所見；意識状態は JCS-II、譫妄状態。見当識障害も認めた。neck stiffness 高度、Kernig sign 陽性、姿勢は上肢屈曲位、下肢伸展位。脳神経に異常所見無し、四肢に明らかな麻痺なし。筋トーヌスは頸部、上肢、下肢に高度に亢進し、四肢腱反射も亢進（上肢 < 下肢）していた。病的反射は認めなかった。検査所見；髄液は細胞数 1500/3 (単核球 91%)、蛋白 208mg/dl、糖 41mg/dl、髄液細胞診では 1 視野に数個程度ではあるが好酸球の增多、单球及び好塩基球の出現を認めた。髄液の HSV および結核菌 DNA(PCR)は陰性、

トキソプラズマ抗体 ×128 と高値であった。血液生化学検査では白血球数の増加、好酸球の比較的増加を認めた。生化学検査では肝機能軽度低下を認めた。免疫学的検査；抗核抗体 (-)、P-ANCA (-)、C-ANCA (-)、CD4/8 比は正常。IgG 1739mg/dl、IgM 124mg/dl、IgA 114mg/dl。IgA の軽度低下を認めた。真菌抗原（カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス）(-)、寄生虫抗体 (-)。HCV 抗体 (+)、HIV 抗体 (-)。血清トキソプラズマ IgG 抗体 810IU/ml と高値、末梢血白血球からのトキソプラズマ DNA (PCR) 陽性でトキソプラズマ脳炎と診断。頭部 MRI、CT で造影下で両側脳室周囲に径 1~2cm のリング状の特徴的な多発性病変を認めた。脳波は明らかな徐波等の異常認めなかった。治療経過；入院当初ヘルペス脳炎を想定しアシクロビル、抗生素、免疫グロブリン製剤などで治療開始するも著明な改善得られなかった。トキソプラズマ脳炎と診断しスルファドキシン・ビリメタミン合剤及びアセチルスピラマイシン投与開始後、症状も徐々に軽快。7 月 23 日の髄液細胞数 742/3 (80% 単核球)、蛋白 123mg/dl、8 月 4 日の髄液細胞数 90/3、蛋白 99mg/dl と改善。頭部 MRI 上病巣のエンハンスメントはその後は認めなかった。指しやぶりや、数字の復唱などの通過症候群と思われる症状を経て、次第に自分の考えも言えるようになり、日常会話も可能となった。四肢の筋緊張亢進は後遺した。

トキソプラズマ脳炎 103 例の画像所見のまとめ

CT findings	N o. of patients(%)	present case
Normal	3 (3)	
Non-enhancing lesion	6 (6)	
Enhancing lesions		
Ring enhancement	85 (82)	(+)
Diffuse enhancement	9 (9)	
Edema		
Mild	23 (22)	(+)
Mass effect	57 (55)	
Location		
Frontal	49 (48)	(-)
Basal ganglia	49 (48)	(-)
Parietal	38 (37)	(+)
Occipital	20 (19)	
Temporal	18 (18)	
Cerebellum	15 (15)	
Centrum semiovale	10 (10)	(+)
Thalamus	10 (10)	
periventricle	/	(+++)

(S. B. Porter et al , N Engl J Med 1992;327:1643-8 より改変)

考察

本症例は脳室周囲に連なる複数のリング状にエンハンスされる病変が特異的であった。鑑別として中枢性悪性リンパ腫など鑑別に上がるが、トキソプラズマ抗体価の上昇、トキソプラズマ原虫の DNA が陽性であったことからトキソプラズマによる脳炎と診断した。HIV 患者などの免疫不全患者にトキソプラズマ髄膜炎の合併は高率に生じるが、非 HIV の患者の報告は少ない。トキソプラズマの侵入経路は腸管であり、その免疫バリアーとなる IgA が本症例では軽度低下していた。このことが本例でトキソプラズマに感染した要因となった可能性も考えられる。

結論

HIV 非感染者におけるトキソプラズマ脳炎の報告は稀であり、かつ側脳室周囲に多発する病巣は本症例に特異的であった。

謝辞

頭部 MRI を御読影頂いた亀田総合病院放射線科大内敏宏先生、寄生虫抗体の検査頂いた杏林

大学熱帯病・寄生虫学教室の辻守康先生に感謝いたします。

文献

- 1) S. B. Porter et al. Toxoplasmosis of the central nervous systems in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med, 1992 Dec, 327:23, 1643-8

演題番号 26

ブタ回虫感染による脊髄炎の一例

小副川学*、松本省二*、越智博文*、山崎賢智*、井上勲*、山田猛*、名和行文**、吉良潤一*

*九州大学神経内科、**宮崎医科大学寄生虫学

目的

Maruyama らは南九州にてブタ回虫抗体の保有率が高い事を報告しており、ブタ回虫により好酸球性肺炎、肝機能障害を呈した症例が報告されている。しかし中枢神経への迷入の報告は少なく、脳症を呈した症例報告を認めるのみであり、脊髄炎の報告はない。そこでブタ回虫感染に伴う脊髄炎の症例を経験したので、報告する。

症例

症例は、22才、男性。レバ刺しを好んで食する習慣あり。[REDACTED]年8月頃右上肢の腫脹と熱感を出現。10月頃より右胸部以下の温痛覚低下を自覚したため、近医を受診。右 Th9 レベル以下の温痛覚低下を認め、頸髄 MRI 上 C7-Th1 に T2 高信号域を指摘された。温痛覚低下は12月頃より改善し、当科初診時([REDACTED]年1月)は神経学的に Lhermitte 徴候を認めるのみであった。MRI 上、同部位に T2 高信号域を認め、ガドリニウムにて増強効果を認めた。血液検査上、白血球 6720/mm³、好酸球 7%、IgE は 186 IU/l であり、その他異常を認めなかつた。髄液は 7/mm³ で好酸球 10%、蛋白 65 mg/dl であった。便中に虫卵を認めなかつた。

結果

血清および髄液中において multiple-dot ELISA

法を行い、ブタ回虫 IgG 抗体を認めた。またオクタロニー法にてブタ回虫、イヌ回虫、広東住血線虫の抗原を調べ、ブタ回虫のみに沈降線を認めた。以上よりブタ回虫感染による脊髄炎と診断し、Albendazole 投与を行い、症状および MRI 所見の改善を認めた。

考察

これまでにブタ回虫に伴う中枢神経症状発症の報告は副腎皮質ステロイド剤が有効であった 1 例しかない。脊髄炎の報告は本報告が初めてであり、Albendazole が有効であった非常に貴重な症例と考えられた。原因不明の脊髄炎の症例の中で好酸球上昇を認める群ではブタ回虫感染にともなう脊髄炎の可能性も考慮する必要があると考えられた。

文献

- 1) Maruyama H. et al. An outbreak of visceral larva migrans due to *Ascaris suum* in Kyushu, Japan. Lancet 347: 1766-7, 1996
- 2) Maruyama H. et al. An outbreak of ascariasis with marked eosinophilia in the southern part of Kyushu district, Japan, caused by infection with swine *Ascaris*. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth 28 suppl 1: 194-6, 1997
- 3) Inatomi Y. et al. Encephalopathy caused by

visceral larva migrans due to *Ascaris suum*. J

Neurol Sci 164: 195-9, 1999

演題番号 27

1998、99年度インフルエンザ流行期にみられた骨格筋障害の検討

伊藤瑞規*、陸重雄*、加藤重典*、中村友彦***、藤城健一郎*、松原一仁**

*社会保険中京病院神経内科、**社会保険中京病院放射線科、***現名古屋掖済会病院神経内科

目的

従来インフルエンザに伴う骨格筋障害として、小児腓腹筋に多く認められる postinfluenza myositis がよく知られている。しかし、成人例での報告は少ない。最近、我々はインフルエンザ流行期に筋力低下、筋痛、把握痛、高 CK 血症などの骨格筋障害を生じた症例を多数経験したので、その臨床的特徴を分析し報告する。

対象・方法

1998年12月～1999年2月、1999年12月～2000年2月に、インフルエンザとして当院神経内科、呼吸器科に入院した28例を対象とした。

高 CK 血症を認め、筋痛、把握痛、または筋力低下などが見られた例を骨格筋障害を有する群として、臨床的特徴を分析した。

結果

患者の年齢は、17～91歳で、20歳前後と、60歳以上でピークを持つ、二峰性の分布を示した。男性12例、女性16例。血清学的にインフルエンザ A 型の感染が確認されたのは14例で、インフルエンザ B 型の感染は1例も見られなかった(残りの13例はウイルス抗体価未検であり、1例はインフルエンザ A 型、B 型ウイルスとともに陰性であった)。初発症状は発熱、上気道炎症状、関節痛など、一般的なインフルエンザ症状で発症した症例が23例、発熱、筋力低下、歩行障害など、骨格筋障害が前面に出た症例が5例であった。

上記の症例のうち、骨格筋障害を認めた症例は、13例で、a) 筋痛、把握痛と高 CK 血症のみで筋力低下を示さなかつたものが3例(インフルエンザ A 型2例)、b) 筋力低下を伴い起立、歩行が困難であったものが10例(インフルエンザ A 型7例)であった。

骨格筋障害を生じた症例の特徴を下記に示す。

- 1) 1999年度に比べ、1998年度に多数見られた。
- 2) b)の全例が、65歳以上の高齢者で、そのうち8例が女性であり、高齢女性に多い傾向が認められた。
- 3) 頸筋群、四肢近位筋(下肢に優位)の筋力低下、筋痛、把握痛が主体で、それに伴う、起立、歩行障害を呈した。
- 4) 血清 CK 値は306～13146I.U であり、いずれも病初期に最高値を示し、5～18日で正常値まで回復した。血清 CRP、WBC 値は正常～高値まで様々であり、一定の傾向は見られなかった。
- 5) 予後は良好で、安静、維持輸液のみで、1～2週間で、全例完全に回復した。

考察

インフルエンザに伴う骨格筋障害には、Frank ら¹⁾によれば、1)postinfluenza myositis、2)acute rhabdomyolysis がみられる。1) は小児および、成人に症状を呈することがあるが、多くは前者に認められる。一般的なインフルエンザの症状に引き続き、1週間以内に主に腓腹筋に、高

度の筋痛、把握痛、腫脹、高CK血症などを認め
る。これらの症状は1週間前後で自然に回復する。
筋生検では壊死性炎症性ミオパチーを呈するこ
ともある。原因は明らかにされていないが、ウイ
ルスの直接の浸潤によるものと考えられている。
2)は1)に比べ、より重篤で致死的であることが
多い。種々の筋で、発熱時(感染の急性期)に、1)
と同様の症状がみられ、さらに、ミオグロビン尿
症から、腎不全などの全身症状をきたすことがある。
原因は明らかにされていないが、ウイルスにより、ミトコンドリアでの脂肪酸の酸化が障害さ
れると言われている。今回の我々の経験した症例
は、腓腹筋のみならず、下肢の近位筋に優位に
種々の筋で、筋痛、把握痛、筋力低下を認め、ま
た、感染の急性期に、これらの症状を呈しており、
腎不全などの重篤な全身症状を来たしてはいな
いが、軽度のacute rhabdomyolysisを生じてい
たと考えた。

我々の症例では、血清学的にインフルエンザA
型ウイルスの感染を証明できた症例を多く認め
たが、インフルエンザB型ウイルスの感染が証明
できた症例は1例も見られなかった。過去の報告
例^{2)~5)}によると、インフルエンザA型、B型、両
ウイルスで骨格筋障害を生じた症例が検索でき
るが、年齢層により違いが見られる。小児に見ら
れる場合にはインフルエンザB型ウイルスに感
染し、いわゆる、postinfluenza myositisを示
し、成人～高齢者に見られる場合は、インフルエン
ザA型ウイルスに感染し、より重篤な症状を呈
した、とする報告が多い。今回の我々の症例も、
これらの報告と同様の結果であった。

今回の我々の症例は、入院患者を対象としている
ため、症状がより重篤であった症例のみを分析
した可能性があり、外来患者でも軽度の骨格筋障
害を生じていた症例も存在していると思われる。
このような症例は、決して稀な症例ではなく、今

後の症例の蓄積、病態の解明が待ち望まれる。

結論

インフルエンザ感染に伴う骨格筋障害は、従来
から言われているような、小児に好発する
postinfluenza myositisばかりではなく、高齢
者に発症し、症状もより重篤な患者群が、稀なら
ず存在すると思われる。今回の我々の症例では、
インフルエンザA型ウイルスが、その発症に関与
していると思われ、過去の報告と同様の結果であ
った。

文献

- 1) L.Frank et al. Inflammatory Myopathies Part 1. Ann Neurol 17:215-227, 1985
- 2) F.Congy et al. Influenza acute myositis in the elderly. Neurology 30:877-888, 1980
- 3) 本田耕一ら 高齢者に発症し、良好な経過を
とったA型インフルエンザ筋炎の1例 内科
71:565-567, 1993
- 4) 山腰雅宏ら 急性筋炎を認めた高齢者イン
フルエンザ(A型)の4例 感染症学雑誌
69:752-756, 1995
- 5) E.T.Gamboa et al. Isolation of influenza
virus from muscle in myoglobinuric
polymyositis. Neurology 29:1323-1335,
1979

演題番号 28

右片側痙攣と左側の周期性癲癇型放電を示し、後にMRI上左側頭葉に異常信号域を認めたインフルエンザ脳症の18歳女性例

栗田 正*, 古島寛之**, 山田治男**, 井上聖啓*

*東京慈恵会医科大学神経内科、**富士市立中央病院内科

はじめに

インフルエンザウィルス感染においては、ときに脳炎、脳症を合併し重篤な状態に陥ることがある。脳波は、こうした急性の脳炎、脳症の診断に有用であり、とくに周期性片側性癲癇型放電（Periodic lateralized epileptiform discharges: PLEDs）はヘルペス脳炎でよく認められる診断的価値のある所見である。今回、われわれは、意識障害、片側性痙攣で発症し、脳波上 PLEDs を認め、後に頭部 MRI で同側側頭葉に異常高信号域を認めたインフルエンザ脳症の1例を経験したので報告する。

症例

症例は18歳、女性、高校生。全身倦怠感、咳嗽と39℃台の発熱が3日間続いた後、突然意識を喪失し近医に搬送された。到着後、右片側痙攣が出現、呼吸が停止したため直ちに挿管され当院に紹介された。当院入院時、体温38℃、呼吸は人工呼吸器管理下にあり、意識は昏睡状態（Japan Coma Scale III-100）であった。神経学的には、眼球彷徨、四肢の深部反射の亢進、両側 Babinski 徴候を認めた。髄膜刺激症状は認めなかった。血液検査では、白血球增多、小球性低色素性貧血を認め、血清学的には、CRPは陰性で各種自己抗体も陰性であった。髄液検査では、初圧16cm水柱、細胞数1/mm³、蛋白

白、糖とも正常であった。脳波では、左半球に PLEDs を認めた。頭部 CT、MRI は異常を認めなかった。単純ヘルペス脳炎の暫定診断のもと、アシクロビル、抗痙攣薬、副腎皮質ステロイド薬が投与され、入院第5病日には意識は JCS 1 柄に回復、解熱し自発呼吸を認めたため抜管された。入院第7病日にアシクロビル、ステロイド薬を中止したところ、第8、9病日と再び片側痙攣が出現、39~40℃に体温が上昇した。このため、第10病日よりアシクロビル、ステロイド薬を再開、同日髄液を再検したが異常なく、第12病日の脳波では、軽度の徐波化を認めるのみであった。第17病日、アシクロビル投与を終了、ステロイド薬も漸減中止した。以降は発熱、痙攣などは認めなかった。第32病日の頭部 MRI では、左海馬周辺に T2 強調像、FLAIR 像で高信号域を認め、その1カ月後の再検では、信号変化は軽減していた。ウィルス抗体価は、入院時、血清インフルエンザ B 抗体が CF 法で 1:128 と上昇、16週後に 1:16 と減少した。髄液のインフルエンザ抗体は陰性であった。各種のウィルス培養検査、血清、髄液の単純ヘルペスを含む他のウィルス抗体検査、PCR 法による髄液の単純ヘルペスウィルス検査は、いずれも陰性であった。入院第35病日、後遺症なく軽快退院した。

考察

本例は、39℃台の発熱、全身倦怠感が続いた3日後に、突然意識障害、半側痙攣が出現、緊急入院となった症例である。入院当初は単純ヘルペス脳炎が疑われたが、髄液検査に異常を認めず、ウィルス学的にインフルエンザB抗体のみ有意な変化を認めたことから、インフルエンザBウィスル関連脳症と診断した。

脳波上認めたPLEDsは、一般には一侧の大脳皮質、皮質下白質の障害を示唆し、単純ヘルペス脳炎や脳血管障害、脳腫瘍などで認められる波形である。¹⁾また、癲癇発作後の低酸素性脳障害でも報告されている。²⁾本症例の場合、ヘルペス脳炎は否定的で、癲癇発作後の低酸素血症のエピソードではなく、インフルエンザ脳症に伴ったものと思われた。これまでに、PLEDsを示した本症の報告はなく、今後、鑑別疾患のひとつに加える必要があると思われる。

海馬周辺のMRIの異常信号に関しては、PLEDsと同側であるものの、撮影当時臨床所見、髄液、脳波はすべて正常であり、急性炎症やインフルエンザ感染による脳内の微小出血、壊死は原因は原因として否定的であった。³⁾癲癇発作による低酸素性脳障害でもMRIで異常信号域が出現するが、既述のように本症例では低酸素血症のエピソードはない。Kimuraらは、インフルエンザ脳炎で、遅発性にMRI上異常信号域が一過性に出現した症例を報告し、血液凝固学的検索から感染後のangiopathyによる限局性の虚血性変化と推測している。⁴⁾本症例は脳症であったが、彼等の報告と同様な病態が存在し

た可能性があり、今後、本疾患を診た場合、定期的なMRIの追跡調査が必要であると思われる。

結語

右片側性痙攣と脳波上左側のPLEDsを認め、後にMRI上左側頭葉に異常信号域が出現したインフルエンザ脳症の1例を報告した。片側痙攣、PLEDsなど一侧性大脳病変が示唆される脳症、脳炎の鑑別疾患に本症も加える必要があると思われる。

文献

- 1) Schwartz MS, et al. The occurrence and evolution in the EEG of a lateralized periodic phenomenon. *Brain* 96: 613-22, 1973
- 2) Chetrian GE, et al. The significance of periodic epileptiform discharges in EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 17: 177-93, 1964
- 3) Yagishita A, et al. Acute encephalopathy with bilateral thalamotegmental involvement in infants and children: imaging and pathology findings. *AJNR* 16: 439-47, 1995
- 4) Kimura S, et al. Serial magnetic resonance imaging in post-infectious focal encephalitis due to influenza virus. *J Neurol Sci* 131:74-7, 1995

演題番号 29

1998-99 冬季インフルエンザ関連脳炎・脳症について

伊藤嘉規*、松山正浩*、原 紳也*、星野洋*、田中直子*、木村宏*、奥村彰久*、山本光章†、柴田元博‡、吉川哲史§、森島恒雄**

*名古屋大学小児科、†厚生連更生病院小児科、‡中京病院小児科、§名古屋大学ウイルス感染、

**名古屋大学保健学科

はじめに

我が国において 1989-90 流行シーズン以降、各地でインフルエンザ流行期に一致した、小児の急性脳炎・脳症の報告が急増した¹⁾²⁾。私共は昨年の本学会において、1997-98 インフルエンザシーズンにみられた、愛知県におけるインフルエンザウイルス関連急性脳炎・脳症の症例について報告した³⁾。今回は、1998-99 シーズンにおけるインフルエンザ関連脳炎・脳症の臨床像の解析を行うとともに、咽頭ぬぐい液中および髄液中のウイルスゲノムの動態を、定性的 PCR 法または定量的 PCR 法を用いて検討した結果について報告する。

対象および方法

対象は、1998-99 年流行シーズンに、愛知県内の病院を受診した 15 歳までの小児で、(1) 咽頭ぬぐい液を用いた RT-PCR 法、(2) 咽頭ぬぐい液のインフルエンザウイルス抗原(ELISA)、(3) 血清抗体価(HI 法)、(4) 咽頭ぬぐい液ウイルス分離のいずれかによりインフルエンザと診断した急性脳炎・脳症 12 例、熱性痙攣 7 例とした。また、咽頭拭い液が RT-PCR 陽性で、中枢神経合併症のないインフルエンザ 35 例を対照群とした。定性的 RT-PCR 法は、インフルエンザウイルスの M gene に設定した 2 組のプライマーを用いて nested PCR を行った。このプライマーセットは A 型ウイルスと B 型ウイルスで增幅される産物の長さが異なるため、AB の型別の診断ができるという利点を有する。

インフルエンザ A 陽性例の咽頭ぬぐい液については、定量的 real-time PCR 法により、インフルエンザ RNA 量を測定した。Real-time PCR 法は、TaqMan PCR kit および 7700 Sequence Detector (PE Applied Biosystems) を用いた。プライマーおよび蛍光プローブは、1998-99 シーズンに流行した H3N2/Sydney のシークエンスをもとに、HA 領域に設定した。

結果

脳炎・脳症例中、インフルエンザ A によるものが 9 例、インフルエンザ B が 3 例であった。熱性痙攣症例は A ; 6 例、B ; 1 例、対照例は A ;

18 例、B ; 17 例であった。脳炎・脳症群の臨床像を表 1 に示した。全例が 5 歳以下で、死亡は 2 例あり、1 例はインフルエンザ B であった。臨床像を脳炎・脳症例および熱性痙攣例で比較すると、脳炎・脳症例においてトランスアミナーゼが高値を示す傾向がみられ、特に AST は有意差を認めた(表 2)。ウイルスゲノム動態については、脳炎・脳症例において髄液中にはインフルエンザ RNA を検出しなかった。次に、咽頭ぬぐい液中のウイルスゲノム量の経時的变化を図 1 に示した。図に示すように、咽頭ぬぐい液のインフルエンザ RNA 量には、病日との負の相関が認められた。さらに、咽頭ぬぐい液中のインフルエンザ RNA 量を脳炎・脳症例と脳炎以外の症例とで比較してみたが、急性期の咽頭ぬぐい液中のウイルス量には有意差を認めなかった(表 3)。

考察

今回の私共の検討した、1998-99 シーズン脳炎・脳症例は、すべて乳幼児例であり、昨年同様に予後は不良であった。脳炎・脳症例を熱性痙攣症例と比較すると、前者にトランスアミナーゼが高値を示す傾向が認められた。脳炎・脳症例において、髄液中のウイルスゲノムは検出されず、ウイルスの中枢神経系への直接浸襲の可能性は低いことが示唆された。急性期の咽頭ぬぐい液中のウイルス量は、脳炎・脳症例で有意に多くはなかった。これらの結果は、脳炎・脳症が発症するのは、ウイルス側の要因だけでは説明ができないことを示唆しているが、本症の病態解明には今後様々な要因が検討される必要がある。本症については、今後も引き続き注意が必要であるとともに、特異的な治療法がないため、本症への対策が急務である。

稿を終えるにあたり、貴重な症例を御報告いただいた先生方に深謝いたします。

文献

1. 富樫武弘, 他. 日児誌 1999; 103: 16-19.
2. 伊藤嘉規, 他. 日児誌. 1999; 103: 1210-14.
3. 伊藤嘉規, 他. Neuro · Infection. 1999; 4: 74-75.

表1 1998-99シーズンのインフルエンザ関連脳炎・脳症12例の臨床像

症例No.	年齢 / 性別	意識障害		最高体温 (有熱期間)	ワクチン 接種	アマン タジン	予後
		JCS	期間(日)				
1 (A)	5y/F	200	6	40.0(3)	無	有	軽快
2 (A)	3y/M	200	17	39.0(4)	無	有	後遺症
3 (A)	3y/F	300	9	41.5(9)	無	有	死亡
4 (A)	1y/F	30	6	40.0(3)	無	無	軽快
5 (A)	1y/M	300	8	38.5(7)	無	無	後遺症
6 (A)	1y/M	3	3	38.9(2)	無	有	軽快
7 (A)	1y/M	300	6	39.0(4)	無	無	軽快
8 (A)	1y/M	10	6	39.5(4)	無	有	軽快
9 (A)	1y/M	2	3	39.5(2)	無	有	軽快
10 (B)	4y/F	200	13	38.5(3)	無	有	軽快
11 (B)	2y/M	300	6M<	40.5(4)	無	有	後遺症
12 (B)	4y/F	300	21	40.0(3)	無	無	死亡

表2 脳炎・脳症と熱性痙攣の比較

	脳炎・脳症	熱性痙攣	P
性別(男/女)	7/5	6/1	0.24
年齢(歳)	2.1 ± 1.4	3.0 ± 3.8	0.28
最高体温(°C)	39.5 ± 0.9	39.4 ± 1.1	0.42
AST (IU/L)	250 ± 10	63 ± 1.6	0.03*
ALT (IU/L)	160 ± 13	50 ± 2.0	0.08
LDH (IU/L)	1300 ± 6.3	630 ± 1.6	0.06
CK (IU/L)	320 ± 3.2	200 ± 2.5	0.20

図1 咽頭ぬぐい液中ウイルスゲノム量の経時的变化

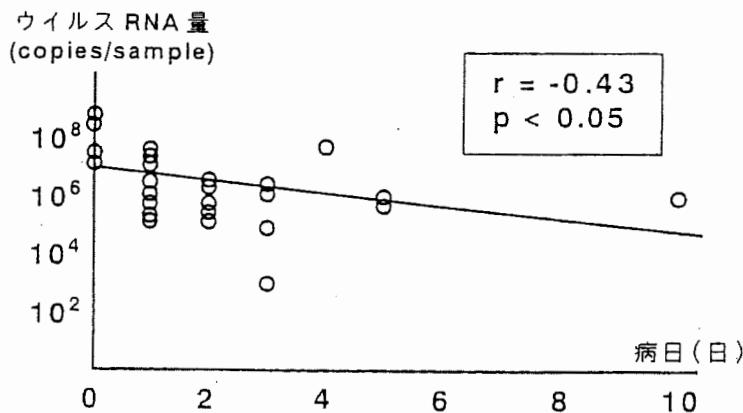


表3 咽頭ぬぐい液中のウイルス RNA 量

脳炎・脳症 (copies/sample)	熱性痙攣・対照 (copies/sample)	P
$10^{6.7 \pm 0.64}$	$10^{6.1 \pm 0.93}$	0.13

演題番号 30

パプアニューギニアの SSPE；高地における麻疹予防接種と麻疹の実態についてのケースコントロールスタディ

三木健司^{**}、高須俊明^{\$}、ムゴン CM⁺、ムゴン JM⁻、中村好一^{*}、尾道俊之^{*}、谷原真一^{*}、大木いずみ^{*}、駒瀬勝啓^{*}、アスオ P⁺、水谷智彦^{*}

日本大学神経内科^{*}、日本大学総合科学研究所^{*}、パプアニューギニア医学研究所分子遺伝学^{*}、パプアニューギニア国東部高地州ゴロカ基盤病院小児科⁺、自治医科大学保健科学疫学地域保健学^{*}、北里研究所生物製剤研究所開発研究部門^{*}

目的

パプアニューギニア 東高地県 ゴロカ市のSSPE患者の臨床背景を検討したところ、SSPE患者の麻疹予防接種率(79%)が同地区の1993-98年の平均麻疹予防接種率(35%)より遙かに高く、麻疹予防接種が同地区のSSPE発症の危険因子となっていることが示唆された。この可能性を検証するため、年齢、性別を一致させた症例・対照研究を行い、麻疹予防接種と麻疹罹患が同地のSSPE患者の危険因子か否かを明らかにした。

方法

症例として、1997年4月1日から1999年3月31日までの間にゴロカ基盤病院小児科を受診しSSPEと診断されたSSPE患者を登録し、対照として、1999年10月11日より、2000年3月2日までに、ゴロカ基盤病院小児科を受診した外来・入院患者より各症例と性、年齢が同じである各3名の非SSPE小児を時系列順に登録した。各群に対して、Child Health Record Book(CHRB)の記載を参考にして、性別・年齢・居住地・麻疹予防接種歴・麻疹罹患歴を調査した。統計学的な検討はCHRBの記録にて、予防接種の有無、麻疹罹患の有無が確認できた、確実例のみを用いて検討した。

対象

対象の概要は、症例は29名で男性19名、女性10名、対照は、87名で男は57名、女性30。

年齢は症例で平均年齢9.0歳±2.9、対照で平均年齢9.2歳±3.1だった。各群の明らかになった予防接種接種時期を第1次接種(図1)、第2次接種(図2)各々を分散図に表した。第1次接種の中央値(SSPE群、非SSPE群；1992/8/1, 1993/5/28)、第2次接種の中央値(SSPE群、非SSPE群；1994/6/26, 1995/8/6)で大きな差異は認められなかった。

結果・考察

SSPE群・非SSPE群の麻疹予防接種率は、SSPE群では、26例で麻疹予防接種歴が明らかになり、84.6%が接種を受け、非SSPE群では45例で麻疹予防接種歴が明らかになり、80.0%が接種を受けていた。オッズ比は、1.37と殆ど相関関係が認められず、Fisher検定では、危険率0.75と有意な結果でなく、麻疹予防接種はSSPEの危険因子として有意な関係では無いと考えられた。対照の麻疹予防接種率(80.0%)が、政府統計の値(35%)より高かった理由として考えられる可能性は、病院を軽症疾患で受診するのは経済的に裕福な家庭が多く、普段より濃厚な医療を受けている者が選ばれた可能性が

あり、これによる偏りを除外するためには、居住地を一致させた症例・対照研究が必要である。

SSPE群・非SSPE群の麻疹罹患率は、SSPE群では、20例で麻疹予防接種歴が明らかになり、52.6%に麻疹罹患歴があり、非SSPE群では39例で麻疹予防接種歴が明らかになり、10.3%が罹患を受けていた。オッズ比は、7.1で高い相関関係が認められ、Fisher検定では、危険率0.0059と統計学的に有意な結果が得られ、麻疹の罹患はSSPEの危険因子であると考えられた。

今までの、SSPE症例を検討したところ、SSPE症例で麻疹予防接種を受けた者のうち、高い割合で、麻疹罹患後1ヶ月以内に麻疹予防接種を受けている者がいる事が分かり、これを検討する目的で、各群で麻疹罹患歴判明しており、麻疹罹患後に麻疹予防接種を受けていた率を検討した。SSPE群では10例に麻疹罹患歴が明らかで、7例がその罹患後に麻疹予防接種を受けていた。非SSPE群では4例に麻疹罹患歴が明らかで、1例がその罹患後に麻疹予防接種を受けていた。オッズ比は、7.0で高い相関関係が認められ、麻疹罹患後の予防接種はSSPEの危険因子となっている可能性があるが、症例数が少なく、Fisher検定では危険率0.24で統計学的には有意とはいえないかった。しかし、SSPE群の7例ではすべて、麻疹罹患後1ヶ月以内に麻疹予防接種を受けているのにも対し、非SSPE群の1例は、麻疹罹患後1年後に麻疹予防接種を受けており、麻疹罹患後の早期の麻疹予防接種はSSPE発症の危険因子となる可能性が示唆されたと考えられた。今後は、この点に目的をおいた症例・対照研究が必要と考えられる。

結論

麻疹予防接種はパプアニューギニア国東部高地州でのSSPEの危険因子とはなっていない事を明らかにし、麻疹罹患がSSPEの危険因子となっている事を明らかにした。

また、麻疹罹患後の早期の麻疹予防接種がSSPEの危険因子となっている可能性を明らかにした。

図1 第1次予防接種

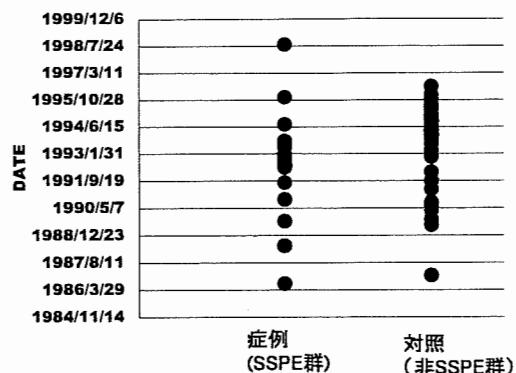
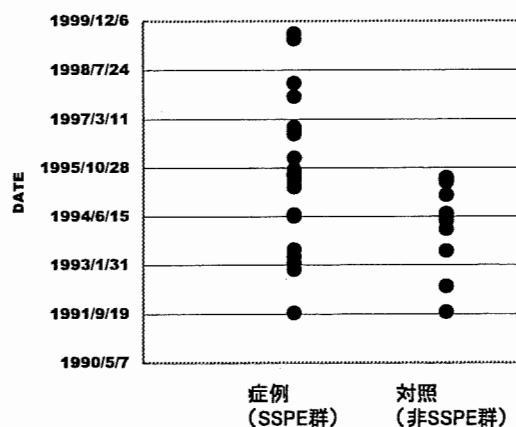


図2 第2次予防接種



演題番号 31

パプアニューギニア (PNG) の亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) ; 東部 高地州 (EHP) での麻疹予防接種と麻疹の実態についての症例分析

高須俊明^{*}、三木健司^{**}、^{***}、Mgone JM^{****}、Mgone CS^{*****}、駒瀬勝啓^{***}、國分祐司^{**}、河西竜太^{**}、水谷智彦^{**}、Asuo GP^{****}、Alpers MP^{*****}

*日本大学総合科学研究所、**日本大学医学部神経内科、***北里研究所基礎研究所ウイルス二室、****ゴロカ基盤病院小児科、*****PNG 医学研究所分子遺伝学部、***** PNG 医学研究所

目的

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) はパプアニューギニア国 (PNG) に多発している。日本、米国を含め多くの国で 0.1 から 1.0 の間にある 20 歳未満人口 100 万当たりの年間発生が、PNG では、高地州 4 病院・沿海州 2 病院で 1991 年に 65¹⁾、東部高地州 (EHP) ゴロカ基盤病院で 1997-98 年に 118²⁾ を記録した。

PNG における SSPE 多発の理由を明らかにするために、我々は疫学的研究とウイルス学的研究を行なっている。今回、SSPE 症例分析を行ない、麻疹予防接種と麻疹の実態について興味ある結果を得たので報告する。

方法

1997-99 年に EHP ゴロカ地区所在のゴロカ基盤病院小児科で診断した SSPE 55 例を対象とし、Child Health Book (CHB) の記載と患者近親者の供述を参考に、得られた麻疹予防接種歴を 7 カテゴリー (A, B, C, D, E, F, G) に分類し、得られた麻疹罹患歴を 7 カテゴリー (A*, B*, C*, D*, E*, F*, G*) に分類した。さらに、得られた接種歴と罹患歴の関係を 4 カテゴリー (AA*, BB*, CC*, DD*) に分類した。

結果

(1) 接種歴；55 例中、CHB の記載による既接

種 (A) が 19 名、CHB を保持しない、近親者の供述による既接種 (C) が 12 名 (既接種は A と B を併せて計 31 名)、CHB に記載がない未接種 (B) が 3 名、CHB を保持しない、近親者の供述による未接種 (D) が 2 名 (未接種は、B と C を併せて計 5 名)、接種の有無不確実 (E) が 12 名、接種歴未調査 (F) が 4 名、病歴紛失 (G) が 3 名であった。(図 1)

(2) 罹患歴；55 例中、CHB の記載による既罹患 (A*) が 10 名、CHB を保持しない、近親者の供述による既罹患 (C*) が 9 名 (既罹患は A* と C* を併せて計 19 名)、CHB に記載がなく、近親者が罹患を否定した未罹患 (B*) が 10 名、CHB を保持しない、近親者の供述による未罹患 (D*) が 9 名 (未罹患は B* と D* をあわせて計 19 名)、罹患の有無不確実 (E*) 9 名、接種歴未調査 (F*) 4 名、病歴紛失 (G*) 3 名であった。(図 2)

(3) 接種歴と罹患歴の関連；接種歴と罹患歴を CHB で確かめた 18 例中、既接種・既罹患が 9 名で、うち 1 名は接種 20 日後に罹患し、8 名は罹患 7 日後、13 日後、15 日後、27 日後、51 日後、1 年 6 週後、4 年後に接種を受けていた。既接種・未罹患は 7 名、未接種・既罹患は 0 名、未接種・未罹患は 2 名であった。(図 3)

考察

図1. SSPE患者(n=55)の麻疹予防接種歴

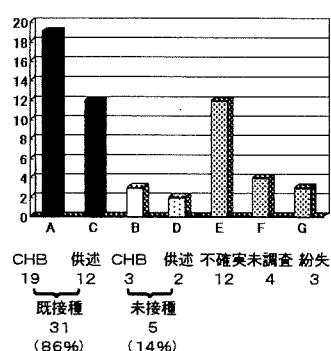


図2. SSPE患者(n=55)の麻疹罹患歴

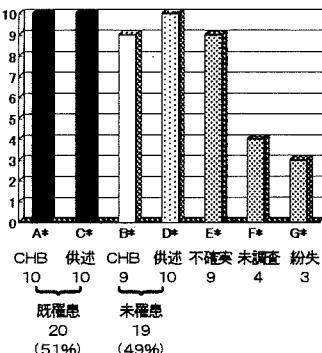
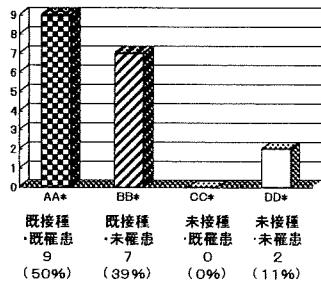


図3. SSPE患者(n=18)の麻疹予防接種歴と麻疹罹患歴の関係



既接種がSSPE患者36名中31名(86%)と高率であった理由として、ワクチンの低有効性、不全接種、罹患後接種を考えた。4週間未満の短い間隔で行なわれた接種と罹患はウイルスの持続感染を助長した可能性があると考えた。

既罹患がSSPE患者38名中19名(50%)と高率であった理由として、真の未罹患、罹患したが未受診、罹患して受診したが未診断、罹患して受診し診断されたが未記載を考え、未発疹麻疹、軽症麻疹が多い可能性もあると考えた。

結論

EHPにおける麻疹予防接種の実態は異常と考えた。

これがEHPおよびPNGにおけるSSPE多発の一因となっている可能性を考えた。

文献

- Lucas KM, Sanders RC, Rongap A, Rongap T, Pinai S, Alpers MP. Subacute sclerosing panencephalitis(SSPE) in Papua New Guinea: a high incidence in young children. Epidemiol Infet 1992; 108:547-53.
- 高須俊明、三木健司、駒瀬勝啓、國分裕司、西村敏樹、河西竜太、吉川泰弘. パプアニューギニアの亜急性硬化性全脳炎に関する疫学調査. Neuro-infection 1999; 4:88-9.

演題番号 32

SSPEに対するリバビリン静注療法の試み

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

*福島県立医科大学小児科、**微生物、***熊本大学発達小児科

はじめに

現在、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)に対して、イノシプレックスやインターフェロンによる治療が行なわれている。これらの治療により生存期間に延長が認められているが、治癒は期待できない。我々はこれまで、抗ウイルス剤であるリバビリンにSSPEウイルスの増殖を抑制する効果があること¹⁾、ハムスターを用いたSSPEモデルにおいて治療効果があること²⁾を報告している。そこで、今回、3例のSSPE患者に対し、リバビリン静注療法を試み、血中および髄液中のリバビリン濃度を測定した。

対象と方法

インターフェロン脳室内投与とイノシプレックスの経口投与が行われたが、症状が徐々に進行したSSPE患者3例を対象とした(表1)。

リバビリンはICNより購入し、10, 20, あるいは30mg/kg/日を、8時間おきに、30分間で静注した。すなわち1日投与量は、30, 60, あるいは90mg/kgである。1日3回投与を7~10日間継続し、7~10日間休薬する治療サイクルを繰り返した。

15日目の静注3時間後に、血液と髄液を同時に採取し、高速液体クロマトグラフィー法により、リバビリン濃度を測定した。

結果(表1, 2)

症例1: ■■■年8月よりリバビリン静注療法を開始し、投与量を90mg/kg/日に増加することにより、血中濃度は16~21μg/mlに、髄液中濃度は15~17μg/mlに達した。投与5~7日目に、貧血、口唇の腫脹が出現したが、投与中止により回復した。筋緊張の亢進・神経因性

膀胱、嚥下障害等の症状に改善がみられた。

症例2: ■■■年8月より、リバビリン静注療法を開始した。60mg/kg/日の投与にて、症状に著明な改善がみられたためこの量を継続した。血中濃度は12~15μg/ml、髄液中濃度は7~8μg/mlであった。ミオクローヌスが消失し、知能障害にも改善がみられ、右聴力損失、頸部脱力が軽快した。また、髄液中麻疹抗体価(HI)は、128倍から4倍に減少した。

症例3: リバビリン経口投与では、髄液中リバビリン濃度は有効濃度に達せず、臨床的にも明らかな効果がみられなかつたため、■■■年2月よりリバビリン静注に変更した。50mg/kg/日の投与にて、髄液中リバビリン濃度は3.7μg/mlとなり、体動や発語に増加がみられるなど、症状に改善が認められた。

考察

リバビリンは、組織培養上¹⁾およびハムスターを用いたSSPEモデル²⁾において、SSPEウイルスの増殖を抑制する。リバビリン単独での50%有効濃度は約8.0μg/mlと求められている^{1),3)}。これまで、SSPEに対し、リバビリンの経口投与が試みられた報告があり、これによると血液から髄液への移行は比較的良好であるが、髄液中リバビリン濃度は1~2μg/mlと有効濃度に達せず、臨床的にも効果が認められなかつたとしている⁴⁾。そこで、リバビリン大量を経静脈的に投与して、血液および髄液中リバビリン濃度を測定し、その有効性を検討した。その結果、リバビリンを60mg/kg/日静注することにより血中濃度は12~15μg/ml、髄液中濃度は7~9μg/mlと有効濃度に達することが証明された。90mg/kg/日の投与では髄液中濃度が15~17

表1 リバビリン静注症例の経過

症例	年令	性別	発症	治療	病期	リバビリン静注前		病期	リバビリン静注後	
						髓液麻疹抗体(HI)	病状の進行		髓液麻疹抗体(HI)	病状の改善
1	14	M	[REDACTED] 8	IFN+Inosiplex	III~IV	1: 32	筋緊張亢進,嚥下障害 神經因性膀胱	IV	1: 32	やや改善
2	13	F	[REDACTED] 11	IFN+Inosiplex	II	1: 128	知能障害,右聴力障害 頸部脱力	II	1: 4	改善~軽快
3	24	F	[REDACTED]	IFN+Inosiplex Ribavirin(経口)	II~III		発語の減少,嚥下障害	II~III		やや改善

表2 経静脈投与によるリバビリン濃度

症例	採取日	投与方法	投与量	リバビリン濃度		髓液 移行率 (%)
				(mg/kg/日)	血液 (μg/ml)	
1	8.23	経静脈	30	1.3	1.1	81
	9.13	経静脈	60	13.4	7.8	58
	10. 4	経静脈	60	10.2	9.0	88
	12. 6	経静脈	90	20.9	17.4	83
	1.21	経静脈	90	15.7	14.8	94
	8.18	経静脈	30	3.0	1.5	49
2	9.13	経静脈	60	12.4	8.2	66
	10. 4	経静脈	60	14.3	8.0	65
	12.20	経静脈	60	11.5	7.5	65
	2. 1	経静脈	60	15.2	7.4	48
	3.18	経口	20	2.9	1.0	35
3	4.23	経口	20	2.9	1.2	41
	5.18	経口	30	3.4	1.0	31
	7.28	経口	30	2.5	0.6	23
	10. 8	経口	50	5.4	2.0	37
	11.17	経口	50	7.4	2.4	32
	3. 8	経静脈	50	7.1	3.7	52

μg/mlに達したが、副作用として一過性の貧血と口唇の腫脹が認められた。3症例において臨床症状に改善が認められたが、特にJabbourの2期と比較的早期に治療を開始した症例2において明らかであった。

インターフェロンには組織培養上およびハムスターのSSPEモデルにおいて、リバビリンの抗ウイルス効果を増強する作用がある⁵⁾。今回観察された3症例における症状の改善は、このリバビリンとインターフェロンの併用効果によるものと考えられた。

結語

本研究結果は、SSPE患者にリバビリンを静注することにより髓液中リバビリン濃度が有効濃度に達することを示していた。3症例の症状に改善がみられたことは、従来のインターフェロン髓注療法にリバビリン静注療法を併用することにより、より高い治療効果が得られることを示唆した。

文献

1. Hosoya M. et al. Inhibitory effect of selected antiviral compounds on measles (SSPE) virus replication in vitro. Antiviral Research 12:87-98, 1989.
2. Honda Y. et al. Effect of ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis virus infections in hamsters. Antimicrob Agents Chemother. 38(4):653-655, 1994.
3. Ishii T. et al. Effective ribavirin concentration in hamster brains for antiviral chemotherapy for subacute sclerosing panencephalitis. Antimicrob Agents Chemother. 40(1):241-243, 1996.
4. Ogle, J. W., et al. Oral ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. J. Infect Dis. 159:748-750, 1989.
5. Takahashi T. et al. The cooperative effect of interferon-α and ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus infections, in vitro and in vivo. Antiviral Research 37:29-35, 1998.

演題番号 33

進行期の Creutzfeldt-Jakob 病 1 症例での脳 MRI 所見

石橋 哲、岩田 剛、白石 淳、坂本正巳、石川欽也、下川雅丈、山脇正永、神田 隆、
山田正仁*、水澤英洋

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学、*現金沢大学医学部神経内科

目的

近年、Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の脳 MRI に関する知見は蓄積が進んでおり、特に発症早期に拡散強調画像で皮質・基底核領域の高信号域を呈することが相次いで報告されているが、白質病変の報告はほとんどない。当施設に入院した CJD において、広範な白質病変を脳 MRI にて確認し得た 1 例を報告する。

症例と方法

症例は 62 歳、男性。■年 12 月複視で発症。次第に歩行障害、痴呆が加わり、■年 3 月に当院に入院した。急速な増悪を示す臨床経過、意識障害、ミオクローヌスと PSD の出現から CJD と診断した。髄液所見では、総蛋白と細胞数は正常であったが NSE 40ng/ml と高値であった。■年 4 月には寝たきり、同年 10 月には屈曲拘縮の状態となった。

発症後 7 ヶ月と発症後 17 ヶ月を経過した時期に脳 MRI を撮像した。MRI 機器は Siemens 社製 MAGNETOM VISION 1.5T を使用した。T1 強調画像 (SE 法 TR 600/TE14)、T2 強調画像 (FSE 法 TR4000/TE 96 又は GRE TR4000/TE 96 又は T2*法 TR4000/TE96)、拡散強調画像 (b=1000)、拡散係数画像を撮像した。

結果

発症 7 ヶ月目までの脳 MRI では、皮質・基底核領域で拡散強調画像での高信号が見られた。完全に屈曲拘縮状態となった発症 17 ヶ月後の脳 MRI では、T2 強調画像にて白質のびまん性で均一な高信号が認められた。同部位は拡散強調画像で大脳白質全体の高信号を呈し、拡散係数は明らかな低下を認めず水の拡散の影響は少ないものと考えられた。

(Fig.1)

考察

CJD 進行例の剖検所見で白質に脱髓・グリオーシス・軸索変性などの存在が報告されているが、CJD の MRI の経時的変化の報告は少なく白質病変の MRI 像はあまり知られていない。

進行期に均一な白質病変を認めた報告例 3 例と自験例 1 例を表に示す。いずれも病初期には白質に periventricular high intensity (PVH) などの軽度の変化を認めるのみであるが、15~18 ヶ月と比較的長期に経過を追った MRI 所見では、両側大脳半球白質に広範な T2 高信号の異常信号域を認めており、この変化は従来より報告されている CJD の大脳白質病変である脱髓・グリオーシス・軸索変性に相当するものと考えられる。

本例はさらに拡散強調像、拡散係数画像に

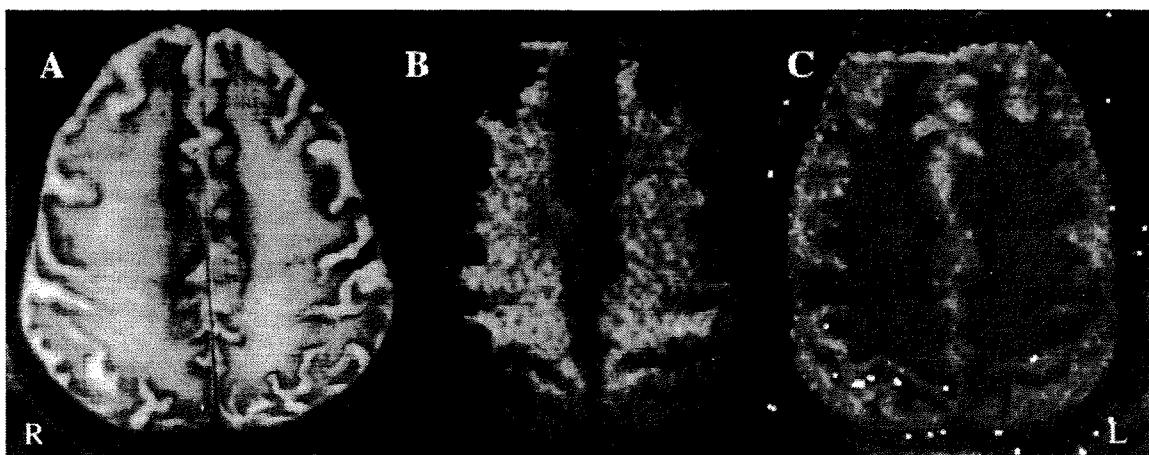


Fig1. 発症 17 ヶ月後脳 MRI (A : T2 強調画像(FSE 法) B : 拡散強調画像 C : 拡散係数画像)

表 1：びまん性の白質病変が脳 MRI にて確認された孤発性 CJD の報告例 (T2 強調画像)

症例	診断	臨床経過	初期 MRI 所見	進行期 MRI 所見	報告
54 F	臨床診断	17 ヶ月	PVH 基底核の高信号	広範な白質の高信号	山本ら
48 F	脳生検	17 ヶ月	基底核の高信号	広範な白質の高信号	Tzeng et al.
56 F	臨床診断	15 ヶ月	PVH 側脳室周囲の HI	白質病変の拡大	野本ら
61 M	臨床診断	18 ヶ月	PVH 基底核の高信号	広範な白質の高信号 (DW high, ADC Iso)	本例

DW : 拡散強調画像 ADC : 拡散係数画像 HI : 高信号

て白質病変の検討を行った。白質病変は拡散強調画像にて一様に高信号であるが拡散係数の低下を認めず、主に T2 延長効果を反映し、従来より報告されている CJD の白質病変の進行期の変化を示唆するものと考えられた。

本例の臨床経過とは異なり、経過の短い症例にも白質に一次的に白質病変を認める病型は、panencephalopathic type CJD (全脳型 CJD) として特に本邦で多く報告されている。MRI 所見のみから鑑別することは困難と考えられ、同様な症例の蓄積と病理学的な検討が必要と思われる。

- 1) 野本和彦ら : 病初期より大脑白質に多発性孤立性病変が見られた Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例. 臨床神経 37:528-531, 1997
- 2) Tzeng B. et al. Rapid spongiform degeneration of the cerebrum and cerebellum In Creutzfeldt-Jakob encephalitis: serial MR findings. AJNR 18: 583-586, 1996
- 3) 山本 清ら : Creutzfeldt-Jakob 病の一例-頭部 MRI 所見の経時的变化-. 日磁医誌 11 : 83-87, 1991

演題番号 34

ヒト乾燥硬膜移植後に発症したと考えられた

Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)の1剖検例

佐竹真理恵、成迫智子、法化岡陽一、永松啓爾

大分県立病院 神経内科

はじめに

ヒト乾燥硬膜移植後に発症したと考えられたCJDの1剖検例を経験したので臨床・病理所見について報告する。

症例

症例：59歳男性

主訴：急速に進行する痴呆

既往歴：動物との接触は特になく、海外渡航歴はない

家族歴：痴呆性疾患なし

現病歴：■■年に蝶形骨平坦部髄膜腫の診断にて腫瘍全摘の際に乾燥硬膜(B.Brown

社製：ロット番号不明)を使用し硬膜形成術を施行された。■■年10月仕事上の失敗が目立つようになり、12月に失算が、■■年1月に幻覚妄想・性格変化・痴呆が明らかとなり(HDS-R 17/30点)、2月には、ミオクローヌスが出現し脳波上PSDを認め急速に痴呆が進行し臥床状態となつたため当科入院となった。

入院時現症：体温37°C、意識はJCS II-30、脳神経系で脳幹反射は保たれていた。頸部は正常、運動系では上下肢とも自動運動なく、ミオクローヌスを認めた。感覚系も左右差なく、腱反射は上下肢とも正常

で病的反射は認めなかった。

検査所見：検尿、検便異常なく、白血球が10830/mm³、生化学検査でGOT, GPTの軽度上昇を認めるのみだった。髄液検査で細胞数7/3mm³、蛋白58mg/dl、13-4-4蛋白は高値だった。プリオン遺伝子解析では、codon129はmethionineのホモ接合体で、点変異も認めなかった。

経過：入院後、■■年9月にはミオクローヌスが消失し失外套状態となり、進行性胃癌(スキルス型)を合併し■■年5月、全経過19カ月で死亡した。

剖検所見：脳重量は900g、大脳はびまん性に萎縮し、脳幹・小脳も萎縮していた。剖面では葉を問わず大脳皮質が皮薄化し、脳室系は拡大、基底核・視床も萎縮しており、白質は褐色調を帯びていた。海馬は比較的保たれていた。組織学的には、これらの灰白質の神経細胞は高度に脱落し、グリオーシスと基質の粗じょう化が著明であった。また、白質では髓鞘の脱落、グリオーシス・マクロファージの増生がみられた。脳幹ではグリオーシスが目立つほかは良く保たれていた。小脳は顆粒細胞が高度に脱落していた。抗プリオン蛋白抗体による免

疫染色では異常プリオノン蛋白が上記病変部の灰白質にびまん性に"シナプス型"として、沈着していた。クールー班型あるいはflorid型の異常プリオノン蛋白の沈着は認めなかった。

考察

ヒト乾燥硬膜移植による医原性CJDは、我が国の1996年3月までの疫学調査では43例の硬膜移植後の症例が確認されている^{1)~3)}。硬膜移植後にCJDは、1979年~92年にLyoduraを使用した症例に発症しており、特に1985年までのLyoduraの消毒はCJDの感染予防には不十分であったため、1983~85年に多発している。本例は1979年にLyoduraを用いて硬膜移植を施行され、渡航歴、その他の手術歴・家族歴なく、PrP遺伝子が正常であった事を考えると硬膜移植による医原性CJDと考えられた。欧米では医原性CJDでは散発性CJDに比較しPrP遺伝子のcodon129がホモ接合体であることが多いと報告されているが、日本では正常者の多くがホモ接合体でありこの事は我が国では当てはまらない。

硬膜移植による医原性CJDで臨床的に失調症状が目立ち脳波にてPSDが出現せず、病理でクールー班型あるいはflorid型の異常プリオノン蛋白の沈着を認める新変異型CJDに類似する症例の報告もまれにある^{1,4)}。本例は臨床症状・病理像とともに散発性CJDと差異は認めず、多くの硬膜移植による医原性CJDの経過⁴⁾と一致していた。

文献

- 1) 高嶋修太郎ら:ヒト乾燥硬膜移植後に発症し、クールー班を伴うクロイツフェルト・ヤコブ病の1剖検例。臨床神經 37:824-828, 1997.
- 2) 山田正仁:硬膜移植後に発症したCreutzfeldt-Jakob病。神經内科 46: 234-241, 1997.
- 3) Nakamura Y. et al. Relative risk of Creutzfeldt-Jakob disease with cadaveric dura transplantation in Japan. Neurology 53: 218-220, 1999.
- 4) Lane KL. et al. Creutzfeldt-Jakob disease in a pregnant woman with an implanted dura mater graft. Neurosurgery 34:737-740, 1994.

演題番号 35

痴呆と姿勢時振戦で発症し codon 102 点変異を伴った

Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の 1 剖検例

埼玉医科大学 神経内科 病理学教室*

島津智一、山元敏正、高砂子由佳子、加賀井和幸、高濱美里、細川 武、島津邦男、広瀬隆則*

【はじめに】

Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) は、プリオン蛋白遺伝子の異常との関係が判明しており、いくつかの codon の異常が報告されている¹⁾。GSS の臨床病型は一般に小脳失調型、痙性対麻痺型、終脳型およびアルツハイマー型の 4 型に分類されている。近年、codon の変異部位と臨床病型との関連が指摘され、codon の異常による GSS の分類が試みられている。Codon 102 点変異を認める GSS は、従来小脳症状で発症し、オリーブ橋小脳萎縮症様の臨床症候を呈する。今回我々は、痴呆と姿勢時振戦で発症し、codon 102 点変異を伴った GSS の剖検例を経験したので報告する。

【症例】41 歳の男性。主訴：物忘れ。現病歴：

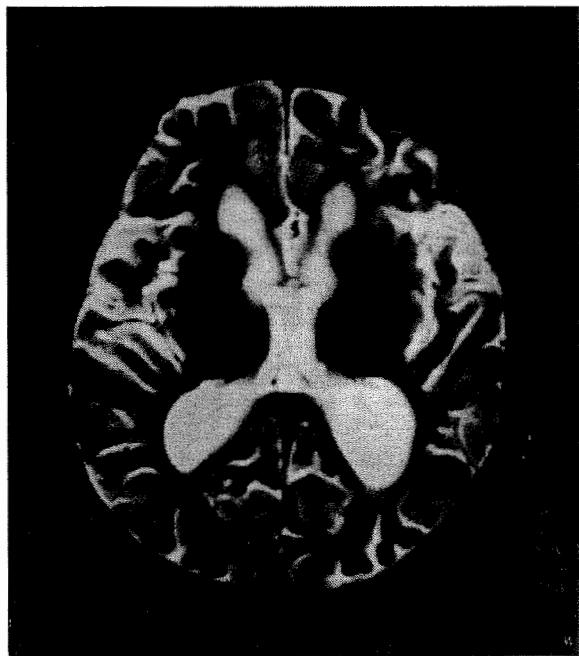
■ 年（38 歳）頃から物忘れ、■ 年 1 月頃から姿勢時振戦が出現し、徐々に進行するため、同年 10 月 28 日入院。■ 年 2 月頃から記憶力低下と性格変化を認めた。振戦が増悪したため、■ 年 11 月 1 日再入院。既往歴：気管支喘息。家族歴：同様の症状を有した者なし。神経学的所見：見当識障害と記憶障害、両上肢に姿勢時振戦を認めた。また小脳症状はなく、腱反射は亢進。病的反射は右の Trömner と両側の Chaddock 反射が陽性であった。神経学的補助検査：脳 MRI 所見は、軽度大脳皮質の萎縮と視床、基底核に T2 強調画像で低信号を認

めた。（図 1）臨床経過：痴呆と姿勢時振戦は ■ 年 10 月頃から出現し、緩徐に進行した。■ 年 5 月頃から姿勢反射障害、■ 年 4 月頃から全身にミオクローヌスを認め、10 月には無動性無言となった。このため、プリオン病を疑いプリオン蛋白遺伝子解析を施行。Codon 102 の点変異を認め GSS と診断。12 月 28 日に肺炎を合併し死亡した。両親の遺伝子解析にて、母親に codon 102 点変異を認めた。病理所見：抗プリオン蛋白抗体による免疫染色病理学的検討で、アミロイド斑に一致して抗プリオン蛋白抗体が陽性に染色され、その分布は小脳では視床に比し軽度であった。（写真 1 写真 2）

【考察】Codon 102 点変異を伴った GSS の本邦報告をまとめると、今磯らの症例⁶⁾と本症例を除く全ての報告例^{2)~5)}で、小脳症状から発症している（表 1）。今磯らの報告例⁶⁾は、我々の症例と同様、臨症経過を通して明らかな小脳症状を認めていない。このように、codon 102 の点変異による GSS の中には、初発症状として小脳症状を認めず、臨床経過中にも小脳症状を欠く例も存在することが明らかである。今回我々の経験から、GSS の遺伝子変異と臨床症候とは必ずしも一致せず多様性を考慮する必要があると考えた。

【結論】GSS は遺伝性・感染性の観点からも早期診断が重要であり、進行する痴呆に振戦を伴

図1



Brain MRI T2 WI [REDACTED]年3月施行

った場合には、本症を念頭にプリオント蛋白遺伝子解析を行う必要があると思われた。

最後に呈示例のプリオント蛋白遺伝子解析を行って下さった東北大学病態神経学講座北本哲之先生に深謝します。

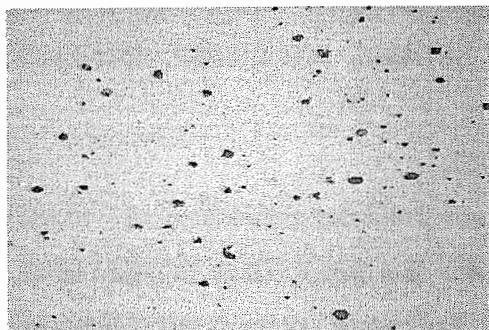
【文献】 1) 立石潤：神経疾患と遺伝子脳疾患
プリオント病. Clin Neurosci 13 : 1312-1313,
1995

2) 黒田重利, 森定蹄, 立石潤, 福井秀明, 細川清：小脳失調から除脳状態へ移行し, Kuru斑を認めた1剖検. 脳神経, 29 : 301-306, 1977

3) 富英明, 春原経彦, 向山昌邦, 安藤一也, 里吉昌一郎 : Kuru斑類似plaqueを伴った亜急性海綿状脳症の1例. 臨床神経, 24 : 367-370, 1984

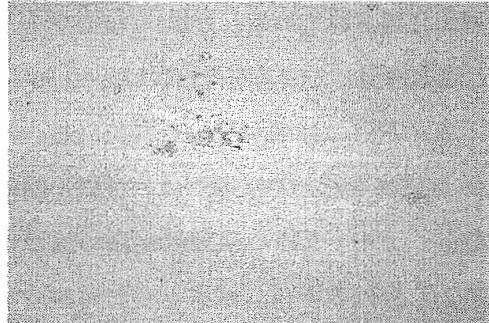
4) 川田明広, 小田雅也, 林秀明, 三輪隆子, 加藤修一, 田邊等 : プリオント蛋白遺伝子変異が証明されたKuru斑を伴う伝播性慢性壊死性脳症の1例. 神経進歩, 36 : 145-156, 1992

写真1 (病理所見)



抗Prion蛋白抗体による免疫染色 視床 x12.5

写真2 (病理所見)



抗Prion蛋白抗体による免疫染色 小脳 x12.5

表1

codon102点変異を伴ったGSSの本邦報告

発表年	報告者	発症年齢	性	遺伝負因	初発症状
1977	黒田ら	53	男	+	ふらつき歩行
1984	富ら	35	女	+	ふらつき歩行
1992	川田ら	57	女	+	立位保持障害
1994	宇高ら	57	女	+	軀幹尖端
		56	女	+	ふらつき歩行
1998	今磇ら	64	女	-	物忘れ・手のふるえ
2000	演者ら	41	男	+	物忘れ・姿勢時振戦

5) 宇高不可思, 漆谷真, 亀山正邦 : 古典的 GSS 病と特異な臨床病型 1. 古典的GSS病.

Dementia 8 : 397-403, 1994

6) 今磇奏幸, 光尾邦彦 : 高体温, 頻脈, 発汗過多を呈し, 特異的なMRI所見を認めたコドン102点変異をともなうGerstmann-Sträussler-Scheinker症候群の1例. 臨床神経, 38 : 920-925, 1998

演題番号 36

ライソゾーム修飾薬剤による感染型プリオントン蛋白の沈着阻害

堂浦克美

九州大学大学院医学研究院脳研病理

目的

プリオントン病患者の生命予後を改善するための治療薬剤開発の基礎研究として、スクレイピー持続感染細胞を用いて感染型プリオントン蛋白質(PrPres)の産生沈着を阻害する薬剤の探索を行った。スクレイピー持続感染細胞においてはカベオラあるいはクラスリン被包小胞内で正常型プリオントン蛋白質(PrPsen)からPrPresへの構造変化が起こり、PrPresはライソゾームに蓄積することが明らかとなっている。我々は、ライソゾームに存在する蛋白分解酵素の発現が、PrPresの蓄積と時間的・空間的に相関してプリオントン病罹患脳で増加することを明らかにしている。そこで、ライソゾームの機能を修飾する薬剤に焦点を絞り PrPresの産生沈着阻害効果を調べ、その阻害機序について検討を行った¹⁾。

方法

1) スクレイピー持続感染神経芽細胞腫細胞を10%FBS加MEMで培養した。定常期の細胞数の1割の細胞を播き、薬剤を培地中に加え4日間培養を続けた。細胞をPBSで洗浄したのち、生細胞数を数え細胞のviabilityの指標とした。

2) 細胞をlysis buffer(0.5%NP-40, 0.5%Na deoxycholate, PBS)で溶かし不溶性成分を除いた後にProteinase Kで消化した(25mg/ml 37°C 30分)。330,000×gで1時間遠心し、得られた沈殿をWestern blot法で解析した。

3) 定常期細胞を薬剤存在下で35S-Met/Cysで18分から8時間chase labelingした。lysis bufferで溶解した上清を用いて免疫沈降を行い、SDS-PAGEとautoradiogramで解析した。一方、細胞膜上のGPIアンカーを持つPrPsenは、同様なmetabolic labelingを行った細胞をPIPLCで反応(1.6mmol/ml 37°C 30分)させ、反応液に免疫沈降法を行い同様に解析した。

4) スクレイピー感染ハムスター脳より精製したPrPresとmetabolic labelingしたGPIアンカーのない組換え型PrPsenを用い、cell-free conversion反応を文献2)に従い行った。

結果

1) ライソゾーム嗜好性薬剤の中で、IC50(50% inhibition concentration)が25uM以下でPrPresの蓄積阻害効果が認められたのはquinacrine, Tilorone, chloroquine, suramine, sulmazoleであった。この中ではquinacrineのIC50は0.4uMと低濃度であった。しかし、これらの薬剤はいずれも細胞増殖に影響をおよぼす濃度(MC)とIC50の濃度に大きな開きがなく、阻害効果の認められる有効濃度範囲は狭かった。

2) システインプロテアーゼ阻害剤の中で、IC50が25uM以下で効果が見られたのはE-64d, E-64, leupeptinであった。この中ではE-64dのIC50は0.5uMと低濃度であった。また、これらの薬剤はいずれもMC濃度とIC50

濃度に大きな開きがあり、阻害効果のある有効濃度範囲は極めて広かった。

3) これらの薬剤による PrPres 産生沈着阻害が、PrPsen の産生や代謝を変化させた結果である可能性について PrPsen の metabolic labeling により検討した。quinacrine、E-64d をそれぞれ 50 uM(IC50 の 100 倍、67 倍)を培地中に加え 18 分から 8 時間の chase を行ったが、全般的な蛋白質代謝への影響や PrPsen 代謝への直接的な影響は認められなかった。さらに、細胞膜上に発現している GPI アンカーを持つ PrPsen について、同様に metabolic labeling と PIPLC を用いて調べたが、これらの薬剤による変化は観察されなかった。

4) これらの薬剤による PrPres 産生沈着阻害が、PrPsen から PrPres への転換反応を直接阻害することによるものかどうかを cell-free conversion 反応を用いて検討した。quinacrine、E-64d をそれぞれ 2.5 mM(IC50 の 5000 倍、3350 倍)を反応系に加えその効果を調べたところ、グアニジン塩酸を用いる方法と用いない方法のどちらにおいても、これらの薬剤は PrPsen から PrPres への転換反応を阻害しなかった。

考察

ライソゾームの機能を修飾する薬剤の中に、比較的低濃度で PrPres の蓄積を抑えかつその阻害効果の有効濃度範囲が広いものがあることを明らかにした。E-64d は特に有効であったが、この薬剤は 1980 年代後半に本邦において進行性筋ジストロフィーの治療に用いられたことがあり 3)、動物実験にてその有効性が確認されればヒトに早期に臨床応用できる薬剤である。

ただし、プリオント病の標的臓器である中枢神経系への E-64d の移行は限られており、drug delivery に工夫が必要である。

一方、ライソゾームの機能を修飾する薬剤による PrPres の蓄積阻害が PrPsen 代謝への影響でないこと、PrPsen から PrPres への転換反応への直接的影響でないことを明らかにした。この阻害のメカニズムを解明することにより感染性を持つ PrPres の産生に関する分子機序を明らかにできると考えられ、新たな治療戦略が生まれるものと期待される。

結論

ライソゾーム嗜好性薬剤やシステインプロテアーゼ阻害剤が、プリオント病持続感染培養細胞において感染 PrPres の産生沈着を阻害することを明らかにした。これらの薬剤は、間接的に PrPres の産生を阻害しているあるいはその半減期を短縮しているものと推定された。

文献

- 1) Doh-ura K. et al. Lysosomotropic agents and cysteine protease inhibitors inhibit scrapie-associated prion protein accumulation. *J Virol.* 74:4894-4897, 2000
- 2) Caughey WS. et al. Inhibition of protease-resistant prion protein formation by porphyrins and phthalocyanines. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:12117-12122, 1998
- 3) Satoyoshi E. Therapeutic trials on progressive muscular dystrophy. *Internal Med* 31:841-846, 1992

演題番号 37

非定型的な臨床徴候を呈した*Campylobacter jejuni* 感染後の Guillain-Barré 症候群の1例

三隅俊吾, 川井元晴, 古賀道明, 根来 清, 野垣 宏, 森松光紀
山口大学医学部神経内科

はじめに

Guillain-Barré症候群(GBS)は急性に発症する四肢筋力低下と腱反射低下・消失を特徴とする末梢神経障害である。多くの症例で上気道炎や下痢などの先行感染症状を認め、*Campylobacter jejuni*腸炎がその3割程度を占めるとされている。また、*C. jejuni*腸炎後GBSは、軸索型末梢神経障害をきたし、重症化しやすいなど特徴的な臨床徴候を呈することが知られている。今回、われわれは病初期から高度の排尿障害を呈し、髄液細胞增多や発熱、嘔気などの髄膜炎徴候を認めた*C. jejuni*感染後のGBSの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：69歳、男性

主訴：四肢脱力、排尿障害

既往歴：60歳時に帯状疱疹、62歳時に高血圧、高脂血症。

現病歴：■■■年2月23日頃、軟便が出現。3月2日に歩行時にフラフラ感が出現し、3月4日には排尿しにくくなつた。3月5日には坐位保持や排尿が不可能となり近医入院。38°C台の発熱を認め嘔気も強く、上下肢の筋力低下も進行するため、3月7日に当科転院。

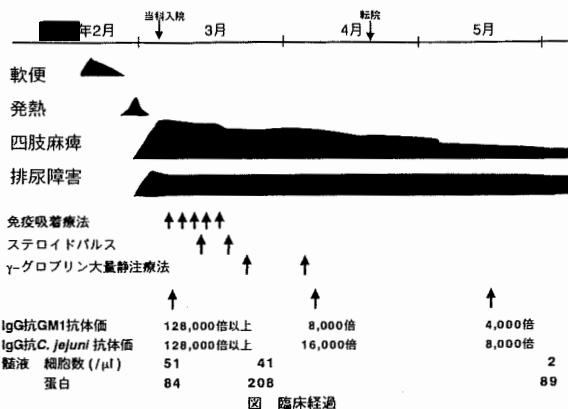
入院時現症(第6病日)：血压 129/72mmHg、整。体温 36.6°C。神経学的所見：Japan Coma Scale 1、項部硬直2横指、ケルニッヒ徴候陰性。脳神経系は異常なし。下肢遠位部優位の四肢麻痺を認めた(上肢近位；5- 上肢遠位；右4 下肢近位；2 下肢遠位；1)。腱反射は上肢で低下し下肢では消失、病的反射は認めなかつた。小脳系に異常なく、感覚系では四肢遠位部に軽度の感覚鈍麻を認めた。尿閉のため尿路バーレーン留置を要し、

便秘傾向であった。

入院時検査所見：末梢血・一般生化学検査では異常なかった。第6病日の髄液検査では、細胞数 51/μl(単核球 99% 多核球 1%)、蛋白 84mg/dl、糖 66mg/dl、Cl 121mEq/l と 細胞数、蛋白の上昇を認めた。抗ガングリオシド抗体は IgG 抗 GM1 抗体強陽性。IgG 抗 *C. jejuni* 抗体は強陽性であったが、便培養では菌は分離されなかつた。膀胱内圧測定では、無緊張性膀胱の所見であった。頭部MRIでは異常なかつた。

臨床経過(図)：軟便の先行、四肢の進行性の脱力、四肢腱反射低下よりGBSを疑い、従来型トリプトファンカラムによる免疫吸着療法を実施したが四肢麻痺は進行し、第10病日には上肢 1~2、下肢 0 となつた。病初期にみられた髄膜炎徴候は入院後まもなく消失した。免疫吸着療法による臨床症状の改善はなく、発症時に発熱を伴つてしたことから、血管炎によるニューロパチーも否定できないため、ステロイドパルスを 2 クール施行した。さらにアーグロブリン大量静注療法を 2 クール追加したが、四肢麻痺はわずかに改善したのみであった。その後も徐々に改善傾向を示したが発症 4 カ月後においても上肢 4、下肢 2 程度の四肢麻痺が残つた。さらに排尿障害も持続し尿路バーレーンを要する状態であつた。

急性期に上昇を認めた IgG 抗 GM1 抗体値、IgG 抗 *C. jejuni* 抗体値は経過とともに有意に減少した(図)。髄液の細胞数は第117病日には正常化した。第6病日の神経伝導検査では MCV の軽度低下があり F 波描出困難であったが、CMAP は保たれていた。しかし第44病日には、CMAP の著明な低下(右正中神経 13mV → 2.7mV、右脛骨神経 13mV → 0.3mV) を認め、軸索障害が考えられた。



考 察

AsburyとCornblathによるGBSの診断基準¹⁾では、必要条件として二肢以上の進行性の脱力と四肢腱反射低下の2項目が挙げられており、本例は両者を満たしていた。また、診断をより強く支持する所見として挙げられている、症状のピークが発症4週以内、症状の左右対称性、軽度の感覚障害、神経伝導検査での異常などの項目を満たした。さらにIgG抗GM1抗体値、IgG抗C. jejuni抗体値の上昇を認め、経過とともに有意に低下したことからC. jejuni感染後GBSと診断した。GBSの特徴として髄液の蛋白細胞解離がよく知られているが、本例では蛋白上昇のみならず、細胞数も51/ μ lと上昇し、項部硬直や嘔気、頭痛など髄膜炎の徴候を認めた。これはGBS以外の疾患を疑う所見として診断基準に挙げられている項目である。

また、本例では高度の持続性の排尿障害を認め、これもGBS以外の疾患を疑う所見として記載されている。Sakakibaraら²⁾は28例におけるGBSと排尿障害の有無について検討した。排尿障害は7例(25%)で認め、さらに排尿障害を伴うGBS例では、重症化しやすい傾向があった。本例も排尿障害と高度の運動麻痺をきたし、Sakakibaraらの報告を支持するものと考えられる。さらにSakakibaraらは排尿障害の機序を、骨盤・陰部神経の末梢性障害によるものと推測した。

C. jejuni腸炎後GBSは、(1)前駆症状が水様性下痢(2)四肢遠位部優位の筋力低下(3)顔面神経麻痺などの脳神経麻痺をきたしにくい(4)電気生理学的に軸索型障害パターン(5)血清中IgG抗ガングリオシド抗体が高頻度陽性(6)後遺症をきたしやすいなどの特徴的な臨床徴候を示し、GBS

の中でも亜型として捉えられている。その中でも、経過を通じて腱反射が保たれることがあることがYukiとHirata³⁾により報告されており、これはGBSの診断基準の必要条件に反する所見で、診断において注意すべきとされている。本例でみられた、髄液細胞增多や高度の排尿障害も同様に、GBSとしては非典型的な所見であるが、C. jejuni腸炎後GBSでみられる徴候として、留意すべきと考えられた。

結 論

1. 病初期から高度の排尿障害を呈し、髄液細胞增多を認めたC. jejuni感染後のGBSの1例を報告した。
2. C. jejuni感染後のGBSは、GBSとして非典型的な臨床徴候を呈する可能性があり、診断において留意すべきと考えられた。

文 献

- 1) Asbury A.K. and Cornblath D.R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 27(suppl): S21-24, 1990
- 2) Sakakibara R. et al. Micturitional disturbance in patients with Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 63: 649-653, 1997
- 3) Yuki N. and Hirata K. Preserved tendon reflex in Campylobacter neuropathy. Ann Neurol 43: 546-547, 1998

演題番号 38

ウイルス性脳炎を先行感染とした ADEM の 2 例

青木智子*, 熊巳真澄**, 栄久保早苗*, 熊谷智広*, 杉山泰二*, 渡邊多佳子*, 山本悌司*

福島県立医大神経内科*, 松村総合病院神経内科**

はじめに

ウイルス性脳炎を先行感染とする ADEM の 2 症例を経験し、その経過と画像所見、機序について検討した。

症例 1

20 歳女性。■ 10.10. 頭痛、後頸部痛、発熱で発症し、次第に意識障害、失調呼吸ほか菱脳炎症状を呈した。第 25 病日、症状、検査所見とも改善傾向であったが、突然下肢の弛緩性麻痺が出現した。それまでの MRI では異常所見を認めなかつたが、新たに大脳白質、胸髄に新たな T₂HIA が出現しており、脳炎後の ADEM と診断した。Gd による造影効果は認められなかつた。メチルプレドニゾロンパルス療法を施行し、症状は次第に軽快した。ウイルスの同定はできなかつた。

症例 2

46 歳女性。■ 10.25. ウイルス性脳炎で近医にて加療された。一旦症状改善したが、12.20. 行動異常が出現し、当科に入院した。MRI では、側頭葉破壊病変に加え、右大脳白質に広範な T₂HIA を認めた。Gd による造影効果は認められなかつた。画像、髄液検査などから、HSV 感染後の ADEM と診断した。アシクロビル投与と、メチルプレドニゾロンパルス療法を施行し、症状が軽快した。

考察

ADEM の先行感染として様々な疾患が知られるが、ウイルス性脳炎を先行感染とする報告も散見される。今回経験した 2 例は共にウイルス性脳炎の後、明らかに 2 峰性の経過で神経症状が出現していることと、画像所見から、ウイルス性脳炎を先行感染とする ADEM と診断した。画像の特徴として、2 例とも Gd による増強効果がないことがあげられた。一般に ADEM の機序として免疫学的機序が知られており、感染ウイルスと神経構成成分の分子相容性による交叉反応の可能性が示唆されている。感染ウイルスの血中での免疫反応、それが BBB に侵入することによる脳障害、さらなる交叉反応による障害が考えられる。ウイルス性脳炎が先行感染の場合、脳炎自体による B.B.B の破壊が存在するため、ADEM の病変がより形成されやすくなっているのかもしれない。

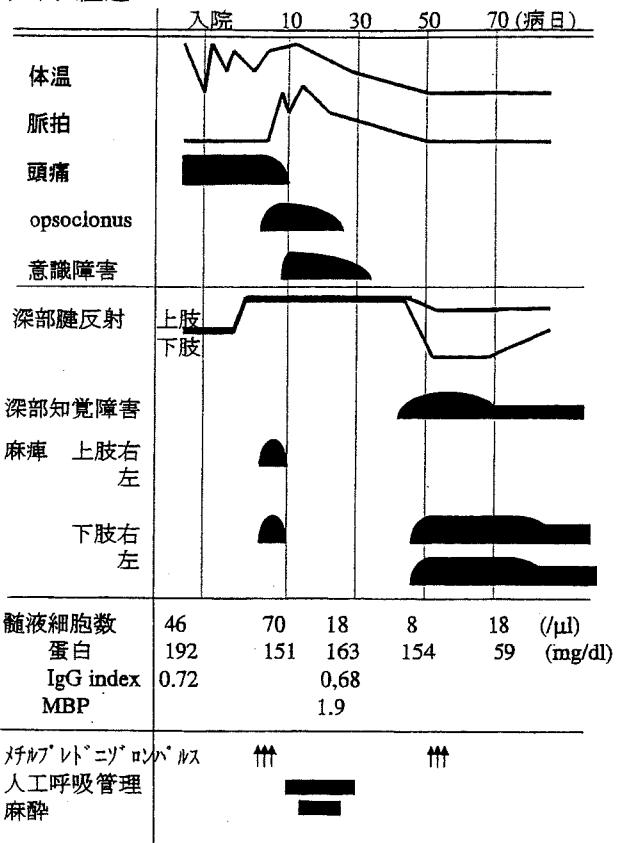
結論

ウイルス性脳炎を先行感染とする ADEM の 2 例を報告した。脳炎の症状改善中も注意深く経過を観察し、ADEM 発症に対して早急に治療を行うことが重要であった。治療にはメチルプレドニゾロンパルス療法が有効であった。

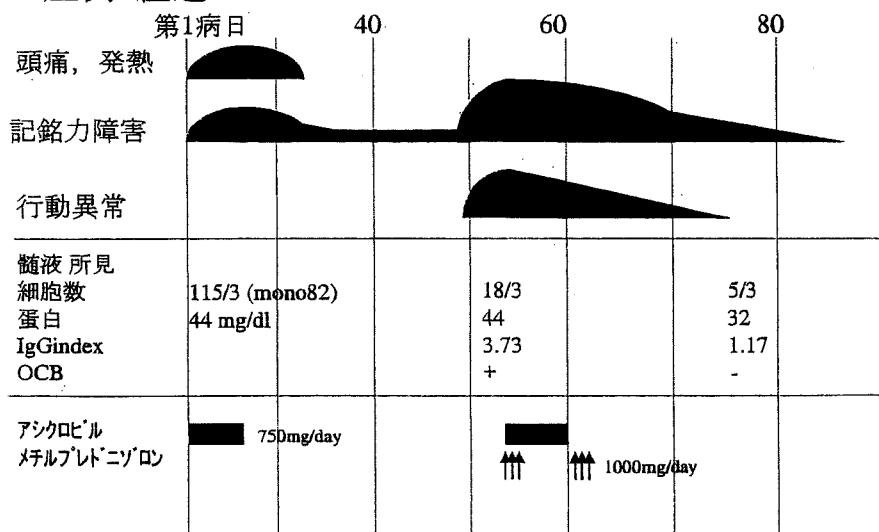
文献

- 1) 神崎昭浩ら. サイトメガロウイルス感染と関連した急性散在性脳脊髄炎(ADEM)と考えられる1例. 臨床神経 34:511-513, 1994
- 2) 長谷川嘉哉ら. ADEM様脳病変にステロイド大量療法が著効したクリプトコッカス髄膜炎. 臨床神経 35:914-917, 1995
- 3) 堀智彦ら. 髄膜炎あるいは髄膜脳炎後に発症した急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の特徴(会). 神經治療 16:620, 1999
- 4) Hidehiko Konno et al. Wallerian degeneration induces Ia-antigen expression in the rat brain. Journal of Neuroimmunology 25:151-159, 1989

症例1経過



症例2経過



演題番号 39

本邦における多発性硬化症患者脳脊髄液よりのC. *Pneumoniae*抗原の検出

University South Florida College of

Medicine、聖マリアンナ医科大学神経内科*

○池島秀明、原永周作、加茂 力*、高橋洋一*、Herman Friedman、
山本容正

[目的] 多発性硬化症（MS）は、T細胞系による自己免疫疾患と言われているが今だ確証はなく、また根本治療法はない。近年の研究からC. *pneumonoae* (Cp) が、MS患者の脳脊髄液より高率に検出され、Cp感染がMS発症に密接に関与しているであろうことが強く示唆されている。しかし、Cp抗原の脳脊髄液中からの検出にはCp抗原の高率的抽出法が要求され、現在までの諸外国における報告では必ずしも安定した成績が得られていない。そこで我々は脳脊髄液中からCp抗原の高率的抽出法とPCRによる高感度CpDNA検出法の確立を行い、さらにそれを用いて我が国におけるMS患者脳脊髄液からのCp抗原の検出を試みた。

[対象と方法] 聖マリアンナ医科大学神経内科で経験したMS症例16例と対象群として、他の神経疾患14例につき、新たに確立したDNA抽出法ならびにPCR法を用いて脳脊髄液中よりCpDNAの検出を行った。PCR法はクラミジア属に特異的な16S rRNAに対するsingle PCRと、菌種に特異的なomp1に対するnested PCRで検討を行った。またMSの1例については初発時よりCp抗体とPCR法にて髄液中Cp抗原を検出することで経時的变化における検討も行った。

[結果] 用いたDNA抽出ならびにPCR法によるCp抗原の検出精度は、200 μlの脳脊髄液より250 IFUを示すCpが検出可能である。この方法で検出を検討したところ、MS患者脳脊髄液の65%でCp抗原陽性であった。しかし、対象群として用いた他の神経疾患患者髄液でも陽性例が認められた。経時的变化を検討した1例では、ステロイド治療の前後、症状の変化と共にCp抗原検出の変化が認められた。

[考察] 現在までCpとMSとの関連に関する幾つかの報告があるが、その病態との関連については標準的検出法の確立が行われていなかったため成績にバラツキがあり不明である。今回我々が確立したCpに対する抽出ならびに検出法は検出効率が高く、実際のMS患者髄液からのCp抗原の検出に成功した。MS患者で高頻度にCp抗原が髄液中より検出され、また経時的变化を検討した症例では症状の変化によりCp抗原の検出に変化が認められ、病態との関連性が示唆された。しかし、他の神経疾患患者においてもCp抗原の検出が認められており、病態との関連においてはより詳細な解析が必要である。

演題番号 40

西ナイル脳炎の実験室診断法：日本脳炎との鑑別

高崎智彦、倉根一郎（国立感染症研究所 ウィルス第一部）

A.目的

一般にフラビウイルス科のウイルス間では抗体の交叉反応がある。昨年、8月にニューヨークで流行した西ナイル脳炎の原因ウイルスは、日本脳炎ウイルスとその抗原性が極めて類似している。また近年輸入感染症として日本人の症例数が増加しているデング熱の原因ウイルスであるデングウイルスとも類似している。すでに本年も5月・6月に9匹の死亡したカラス等の鳥類からウイルスを検出しておらず、今夏再びニューヨークで西ナイル脳炎が流行する可能性は十分考えられる。日本人旅行者も多いことから日本に西ナイルウイルスが侵入した場合、あるいは海外渡航者による輸入症例が発生した場合は、日本脳炎やデング熱との鑑別を可能とする実験室内診断法の開発が必要となる。

われわれは、日本脳炎およびデング熱と鑑別するための血清学的診断法について検討した。

B.材料と方法

ウイルス：西ナイルウイルス(WNV)Ig2266株、Eg101株（標準株）

細胞：Vero細胞、C6/36細胞

血清：血清学的診断のために西ナイル脳炎患者血清は1サンプル(CDCより分与)のみであるため、日本脳炎患者血清10サンプルについて、西ナイルウイルスに対して、どの程度交叉反応を示すかを検討した。

1. IgM捕捉ELISA法

Vero細胞に接種し、細胞変性効果が十分出現

した5日目の培養上清を3000rpmで遠沈し、その上清をウイルス抗原とした。

- (1) 抗ヒト Ig M 抗体(μ鎖特異的)をコーティングしたプレートで西ナイル患者血清中の IgM を捕捉する。
- (2) 西ナイルウイルス抗原を反応させる。
- (3) ヒト血清中の黄熱ウイルスに対する IgM と反応したウイルス抗原を、酵素標識した抗フライウイルス抗体(IgG 抗体：D1-4G2-4-15)で検出する。
- (4) 酵素に対する発色基質を加え、抗体のウイルス抗原との反応を発色により検出する。

2. 日本脳炎患者血清を用いた西ナイルウイルスの中和能の測定

西ナイルウイルスに対して、日本脳炎患者血清が示す中和活性をブラーク減少法により用いて検討した。非働化した被検血清を、15倍希釈より4段階希釈により攻撃ウイルス(西ナイルウイルス)と90分間中和反応させ、シートを形成したVero細胞に接種し、5日後にブラーク数を測定した。ブラーク数の減少から中和活性を算出した。

C. 結果と考察

1. ブラーク形成法とウイルス分離:C6/36細胞あるいはVero細胞を用いてウイルス増殖が可能である。Vero細胞を用いたブラーク形成法ではブラークは4日目ないし5日に形成された。日本脳炎と比べてややブラークの出現は早いようである。

2. 西ナイルウイルス IgM 抗体の検出

昨年ニューヨークで発生した西ナイル脳炎患者血清を用いて IgM 捕捉 ELISA 法を確立した。西ナイル脳炎患者血清・日本脳炎患者血清・デング熱患者血清を 50 倍希釈より 2 倍階段希釈し、西ナイルウイルス IgM 捕捉 ELISA で測定した。西ナイル脳炎患者血清は西ナイル脳炎ウイルスに有意に強く反応した。この IgM 捕捉 ELISA test を用いて日本脳炎患者血清およびデング熱患者血清の交叉反応を検討した。その結果は日本脳炎に関しては、10 例中 4 例が陽性と判定するレベルであり、デング患者では 10 例中 1 例であった。このことから、デング熱患者よりも日本脳炎患者のほうが西ナイル脳炎患者との鑑別が実験室内診断において困難であると考えられる。

日本脳炎患者血清の日本脳炎 IgM 抗体を日本脳炎 IgM 捕捉 ELISA により測定した OD 値とを比較したところ 10 例の日本脳炎患者血清はすべて日本脳炎 IgM 捕捉 ELISA に対して西ナイル脳炎に対する交叉反応より強く反応した。しかし、西ナイル脳炎患者血清が 1 サンプルしかないため、逆の場合の検討は今回できなかつた。

3. 日本脳炎患者血清を用いた西ナイルウイルスの中和反応

ウイルス分離・遺伝子の検出が出来ず、IgM 抗体測定によっても判定できなかつた場合の最終的な鑑別法としては、迅速診断ではないが中和抗体価を測定する必要がある。そこで、日本脳炎患者血清がどの程度西ナイルウイルスを中和するのかを検討した。その結果図 4 の如く 10 例中 4 例は 240 倍希釈でも 50% 以上の中和能を示した。

従って、西ナイル脳炎と診断するためには、日本で患者の発生しているフラビウイルス感染症すなわち日本脳炎、ロシア春夏脳炎、および輸入感染症であるデング熱それとのウイルスに対する中和抗体価を測定し、他に比べて希釈倍数で有意な高値を示す場合に、西ナイル脳炎と診断できると考えられる。西ナイル脳炎の場合は、昨年のニューヨークの症例で、神経症状が軽くデング熱とまぎらわしい症例が 2 例ほどあったようである。従って、患者が海外渡航者であればデング熱との鑑別も考慮に入れる必要がある。

文献

Nawa M, Yamada K, Takasaki T, Akatsuka T, Kurane I. Serotype-Cross-Reactive Immunoglobulin M Responses in Dengue Virus Infections determined by ELISA. Clin. and Diag. Labo. Immunol. 7(5) (2000 in press)

中山幹男、高崎智彦：広範囲血液・尿化学検査、免疫学的検査(3)－その数値をどう読むか－「日本脳炎ウイルスおよびその他のフラビウイルス」 日本臨床 57(増刊) p294-297(1999)

Kurane, I., and Takasaki,T.

Immunogenicity and protective activity of the current inactivated Japanese encephalitis vaccine against different Japanese encephalitis virus strains. Vaccine 18. 33-35 (2000)

演題番号 41

本邦の各種神経感染症における小児例の割合

日本大学医学部神経内科

亀井 聰, 高須俊明, 水谷智彦

目的

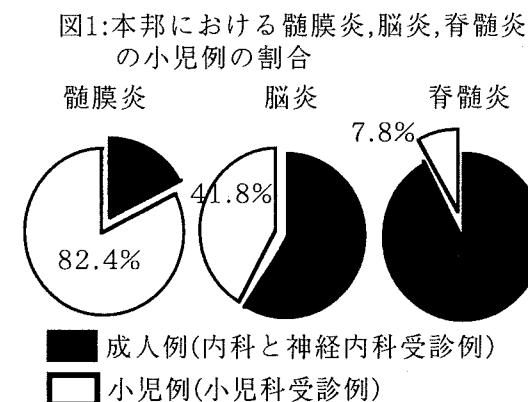
本邦における各種神経感染症の年間患者数の推定について、第1回および第3回の本研究会のシンポジウムで報告した。今回、これら各種神経感染症における小児例の割合について検討した。

対象および方法

平成1-3年のわが国の200床以上の病院における神経感染症の年間入院患者数について、全国の内科、神経内科、小児科にアンケート調査を実施した。これら登録されたデータを用い、各神経感染症の小児例（小児科受診例）の割合を検討した。

結果

本邦における年間入院患者数の推定平均値および標準偏差は、髄膜炎全体32,000±16,000例、脳炎全体2,200±400例、脊髄炎全体650±50例であった。各群の小児例の割合を図1に示す。小児例の割合は、髄膜炎全体の82.4%、脳炎全体の41.8%、脊髄炎全体の7.8%であった。

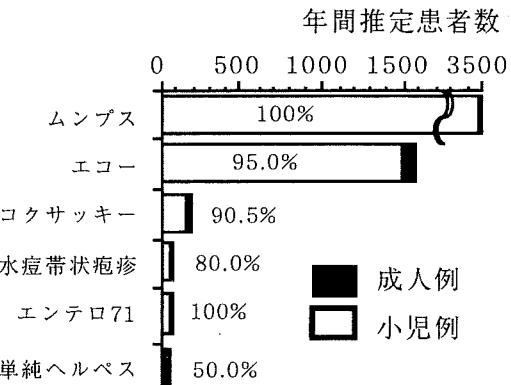


病因別における年間入院患者数の推定平均値および標準偏差と小児例の割合を以下に示す。

[1] **髄膜炎**: ①病原ウイルスが特定されたウイルス性髄膜炎の年間入院患者数は5,900±1,700例で、小児例の割合は94.2%であった。本症の病原ウイルス別の入院患者数の推定と小児例の割合を図2に示す。ムンプス、エコー、コクサッキーいずれも小児例が大部分を占めていた。しかし、単純ヘルペスでは小児例は半数であった。②細菌性髄膜炎の年間入院患者数は、1,500±400例で、小児例の割合は71.0%であった。③結核性髄膜炎の年間入院患者数は、260±120例で、小児例の割合は14.8%であった。④真菌性髄膜炎の年間入院患者数は、50±30例で、全例小児

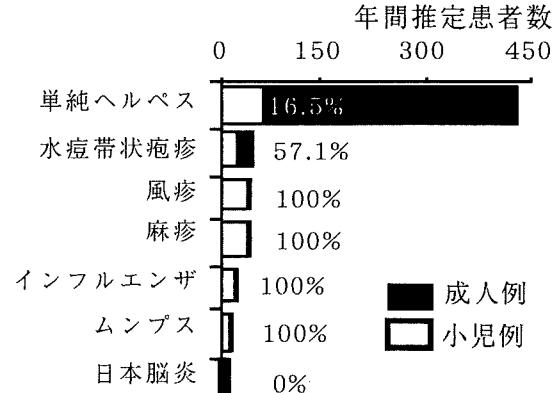
例であった。一方、⑤病因不明の髄膜炎の年間入院患者数は、23,000±1,900例で、小児例の割合は85.2%であり、ウイルス性髄膜炎と同様に小児例が多かった。

図2:ウイルス性髄膜炎における病原ウイルス別の年間患者数と小児例の割合



[II] **脳炎**: ①病原ウイルスが特定されたウイルス性脳炎の年間入院患者数は680±120例で、小児例の割合は37.5%と、髄膜炎と異なり成人例が多かった。本症の病原ウイルス別の入院患者数の推定と小児例の割合を図3に示す。頻度が最も多かった単純ヘルペス脳炎で、小児例は16.5%であった。一方、麻疹、風疹、インフルエンザ、ムンプスの各ウイルスでは全例小児例であった。一方、日本脳炎は全例成人例であった。以上のごとく、ウイルス脳炎ではウイルスの種別により小児例の割合は大きく異なっていた。

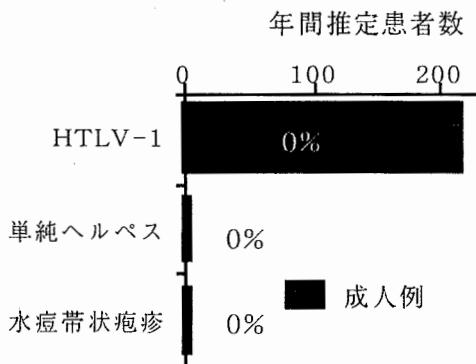
図3:ウイルス性脳炎における病原ウイルス別の年間患者数と小児例の割合



②急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(脳炎型)の年間入院患者数は、84±69例で、小児例の割合は17.9%と低値であった。一方、プリオント病である③Creutzfeldt-Jakob病の年間入院患者数は、36±18例で、小児例は0%であった。遅発性ウイルス感染である④亜急性硬化性全脳炎の年間入院患者数は、21±29例で、全例小児例であった。⑤病因不明の脳炎の年間入院患者数は、1,126±90例で、小児例の割合は46.8%であった。

[III] 脊髄炎：①病原ウイルスが特定されたウイルス性脊髄炎(ウイルス関連性脊髄症を含む)の年間入院患者数は232±10例で、全例成人例であった。本症の病原ウイルス別の入院患者数の推定と小児例の割合を図4に示す。

図4:ウイルス性脊髄炎(ウイルス関連性脊髄症を含む)における病原ウイルス別の年間患者数と小児例の割合



②ADEM(脊髄炎型)の年間入院患者数は151±31例で、小児例は8.3%であった。③病因不明の年間入院患者数は235±28例で、小児例は10.8%であった。

考察

本邦における神経感染症の年間入院患者での系統的な小児例の割合の報告はなく、いくつかの疾患において個々に従来報告されているのみである。これら各疾患との比較を表1にまとめた。細菌性髄膜炎は、藤田が患者調査をもとに約4割と報告している。一方、同じ厚生省の感染症サーベイランスでは、8割以上と報告している。我々の結果は、約7割と感染症サーベイランスと同様の傾向を示した。この相異は、患者調査が一定日時における時点調査であり、感染症サーベイランスや我々の調査は1年間の期間調査であることによると考えた。つまり、時点調査は患者数が少ない疾患ではバイアスがかかりやすいと考えた。その他、結核性髄膜炎、クロイツフェルトヤコブ病、亜急性硬化性全脳炎、HTLV-1関連脊髄症が各々登録患者の分析や班会議の全国調査の結果から報告されており、いずれも我々の推定値とほぼ類似していた。

表1:各疾患における従来の報告との比較

疾患名	発表者	調査期間	調査方法	小児例の割合
細菌性 髄膜炎	藤田ら ¹⁾	1984,1987, 1990	厚生省患者調査 (時点調査)	~14歳: 39.2% ~24歳: 41.5%
	厚生省 ²⁾	1992	感染症サーベイ ランス(期間調査)	~14歳: 85.5% ~19歳: 87.9%
亜急性硬 化性全脳 炎	亀井ら	1989-91	今回の全国調査 (期間調査)	71.0%
	結核性 髄膜炎	結核予防会 ³⁾ 1992 亀井ら 1989-91	登録患者の分析 今回の全国調査	~19歳: 7.1% 14.8%
Creutzfeldt-Jakob病	佐藤ら ⁴⁾	1985-96	班会議全国調査	~19歳: 0.12%
	亀井ら	1989-91	今回の全国調査	0%
亜急性硬 化性全脳 炎	上田ら ⁵⁾	1976-85	班会議全国調査	~19歳: 99.3%
	亀井ら	1989-91	今回の全国調査	100%
HTLV-1	納ら ⁶⁾	-1987	班会議全国調査	~14歳: 0.23% ~19歳: 0.46%
関連脊髄症	亀井ら	1989-91	今回の全国調査	0%

結論

- ①本邦の神経感染症(髄膜炎、脳炎、脊髄炎)の年間入院患者における、各疾患別的小児例の割合を報告した。
- ②髄膜炎での小児例の割合は、約8割と高かった。脳炎では約4割、脊髄炎では1割以下であった。
- ③病因別では、ウイルス性髄膜炎の9割以上、細菌性髄膜炎の約7割が小児例であった。ウイルス性脳炎の約4割、単純ヘルペス脳炎の約17%が小児例であった。ウイルス性脊髄炎では、小児例は認めなかった。

文献

1. 藤田利治、近藤喜代太郎、金森雅夫: 器質性神経症状を呈する疾患に関する死亡数及び総患者数の推計. 厚生省精神・神経疾患委託研究, 精神・神経・筋疾患の頻度、発症要因及び予防に関する研究, 平成五年度研究報告書(班長:近藤喜代太郎): 16-22, 1994.
2. 厚生省保険医療局結核感染症対策室: 平成3年感染症サーベイランス事業年報, p.81, 1991.
3. 厚生省保険医療局エイズ結核感染症課監修: "結核の統計 1992年版", p.55, (財)結核予防会, 1992.
4. 佐藤 猛,ほか: クロイツフェルト・ヤコブ病全国疫学調査. クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国調査研究班研究報告書. p.4-17, 1997.
5. 上田重春,ほか: 日本におけるSSPE患者の発生状況と麻疹ウイルス. 厚生省特定疾患「遅発性ウイルス感染」調査研究班(班長高須俊明)平成5年度研究報告書. p.38-45, 1994.
6. 納 光弘,ほか: HTLV-1 associated myelopathy (HAM)の全国疫学調査. 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班「免疫性神経疾患に関する研究」(班長井形昭弘)昭和62年度研究報告書. p.357-379, 1988.

会の現況

(2000年 8月31日現在)

会員数

顧問	井形 昭弘	石井 慶蔵	加地 正郎	萬年 徹	
幹事	糸山 泰人 富樫 武弘	森島 恒雄	塩澤 全司	庄司 紘史	高須 俊明
監事	松永 宗雄				
世話人	相原 正男 磯村 思无 上野 聰 赫 彰郎 川井 尚臣 倉根 一郎 古和 久幸 作田 学 島津 邦男 砂田 芳秀 高柳 哲也 千葉 峻三 東儀 英夫 成田 光生 濱口 勝彦 福内 靖男 松永 宗雄 水野 美邦 山田 達夫 吉川 哲史	渥美 哲至 犬塚 貴 内野 誠 片山 宗一 岸田 修二 栗原 照幸 小島 重幸 佐多 徹太郎 清水 輝夫 祖父江 元 武内 可尚 辻 省次 中島 健二 西澤 正豊 原 寿郎 古川 漸 松本 博之 森松 光紀 山田 正仁 陸 重雄	阿部 康二 井上 聖啓 大澤 仲昭 葛原 茂樹 吉良 潤一 栗山 勝 小林 祥泰 佐藤 猛 下條 貞友 高島 郁夫 竹内 博明 辻 貞俊 中島 健二 西丸 雄也 平井 俊策 法化団 陽一 水口 雅 柳澤 信夫 山本 悅司 若山 吉弘	五十嵐 章 岩田 誠 大原 義朗 金澤 一郎 熊本 俊秀 黒岩 義之 小林 慎雄 佐橋 功 庄司 進一 高橋 光雄 田代 邦雄 寺尾 壽夫 中野 今治 二瓶 健次 平田 幸一 星加 明徳 水澤 英洋 柳原 武彦 山本 紘子 湯浅 龍彦	池田 修一 植田 昌宏 納 光弘 亀井 聰 倉田 賀 黒田 康夫 斎田 孝彦 篠原 幸人 杉田 幸二郎 高守 正治 田邊 等 寺尾 章 中村 重信 服部 孝道 広瀬 源二郎 本藤 良 水谷 智彦 山口 英世 湯浅 龍彦

(98名 アイウエオ順)

一般会員 227名

賛助会員

グラクソ・ウェルカム株式会社
日本イーライリリー
藤本製薬

協賛

株式会社SRL
旭化成工業株式会社
武田薬品工業株式会社
大正製薬株式会社
塙野義製薬株式会社
田辺製薬株式会社
帝人株式会社
ダイナボット株式会社
第一製薬株式会社
田辺製薬株式会社
藤沢薬品工業株式会社
ウェルファイド株式会社
日本ロシュ株式会社
大塚製薬株式会社
明治製薬株式会社

研究会事務局：久留米大学医学部第一内科 庄司 紘史

〒830-0011 福岡県久留米市旭町67
TEL 0942-31-7560 FAX 0942-31-7703

第6回世話人：市立札幌病院小児科 富樫 武弘

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

会期：2001年7月13日・14日
場所：札幌市教育文化センター小ホール

