

図1 D-MND例のCT所見  
60歳、男性。前頭葉と側頭葉内側の萎縮が目立つ。

### D-MNDの脳病理所見があるが 痴呆の明らかでない例

臨床的に明らかな痴呆症状がみられなかったALS例で、大脳にD-MNDの病理所見がみられる例が少なからず存在している<sup>12)</sup>。球麻痺症状が原因で神経心理学的評価が不十分なため、軽度の精神症状が見逃されていたのか、大脳病変が軽いため臨床的に精神症状が表面化していなかった可能性などが考えられる。Mackenzieらは10例のD-MND、認知機能障害の症候がみられていない19例のMNDの剖検脳を検討し、D-MNDでは全例でubiquitin陽性tau陰性の神経細胞内封入体のみられ、後者の19例では6例(32%)で同様の封入体のみられたが、その出現程度は軽度であったと述べている<sup>16)</sup>。痴呆のないALS例でも詳細に検査すると、言語機能、注意力、計画能力、論理的思考能力などが高頻度に障害されているとの記載もあり<sup>17)</sup>。今後、通常のALSでもD-MNDの病理所見に一致した大

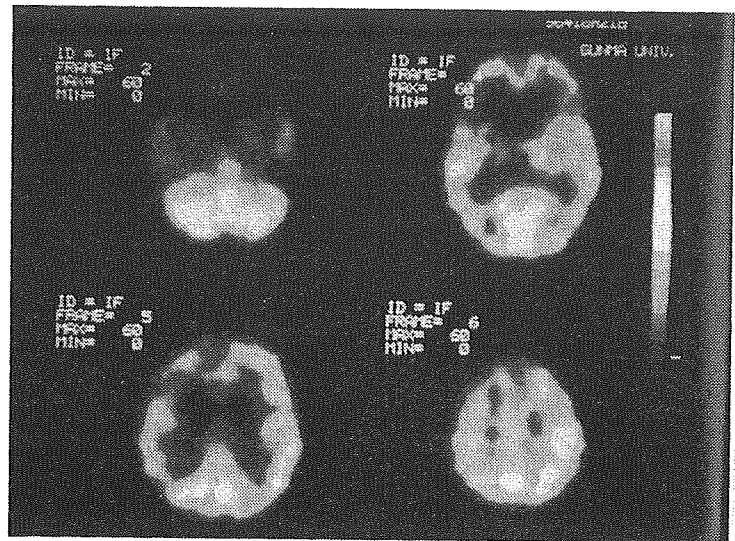


図2 D-MND例のPET所見(脳血流量)  
60歳、女性。前頭・側頭葉優位に脳血流量の低下がみられる。

脳病変がみられるか否かや、limbic motor systemの異常の有無を詳細に検索する必要がある。

### Motor neuron disease-inclusion dementia (MNDID)

臨床的に痴呆症状を呈し、大脳にはD-MNDの所見が認められるが、明らかな運動ニューロン徴候を呈さない症例を指し<sup>13)</sup>、frontotemporal lobar degeneration with MND-type inclusions but without MNDとも呼ばれる。MNDIDの報告例では脊髄の検索が不十分であり、真に脊髄にALS所見が存在しないのか疑問視されていたが、最近、軽度ながら脊髄にALSと同じ病変がみられた剖検例も報告されており<sup>18)</sup>、subclinicalにMNDの所見が存在している可能性がある。

### 検査

D-MNDでは前述のように、記憶障害は軽度であり、見当識障害はほとんどなく、MMSEや長谷川式簡易知能評価スケールではほぼ正常を示し、痴呆症状はないと判断される可能性がある。また、CTやMRIでは前頭側頭葉の萎縮がみられる(図1)。SPECTでは両側前頭葉や側頭葉前部での脳血流低下がみられるとの報告が多い。左右差もしばしばみられる。当教室の田中らは10例のD-MND、21例の通常のALS、17例の非ALS例のPETで脳血流量(CBF)と局所脳酸素代謝率(rCMRO<sub>2</sub>)を検討したところ、

D-MNDでは前頭葉優位にCBFとrCMRO<sub>2</sub>が低下していたと報告している(図2)<sup>10)</sup>。脳波や髄液検査では異常がみられない。認知機能障害を有する多くの疾患で事象関連

電位の異常がみられることが知られているが、D-MND例で高率にP300潜時の延長や消失の異常がみられている<sup>14)</sup>。

文 献

- 1) Mitsuyama Y. Presenile dementia with motor neuron disease in Japan: clinico-pathological review of 26 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984; 47: 953-9.
- 2) 守田耕太郎, 池田庸子. 運動ニューロン疾患に伴う初老期痴呆の臨床病理学的研究. 岐阜大医紀. 1986; 34: 885-917.
- 3) 吉田真理, 村上信之, 橋詰良夫, 他. 痴呆を伴う運動ニューロン疾患13例の臨床病理学的検討. 臨床神経. 1992; 32: 1193-202.
- 4) 加藤修一. 痴呆を伴う運動ニューロン疾患. Clin Neurosci. 1998; 16: 877-9.
- 5) The Lund and Manchester groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994; 57: 416-8.
- 6) McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. Report of the work group on frontotemporal dementia and Pick's disease. Arch Neurol. 2001; 58: 1803-9.
- 7) Barson FP, Kinsella GJ, Ong G, et al. A new psychological investigation of dementia in motor neurone disease (MND). J Neurol Sci. 2000; 180: 107-13.
- 8) Floel A, Lohmann H, Knecht S. Neuropsychological disorders in amyotrophic lateral sclerosis. Nervenarzt. 2002; 73: 1144-52.
- 9) Vercelletto M, Belliard S, Wiertelowski S, et al. Neuropsychological and scintigraphic aspects of frontotemporal dementia preceding amyotrophic lateral sclerosis. Rev Neurol. 2003; 159: 329-42.
- 10) Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. Ann Neurol. 2004; 56: 399-406.

- 11) Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, et al. New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett. 1991; 129: 233-6.
- 12) Okamoto K, Murakami N, Kusaka H, et al. Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease. J Neurol. 1992; 239: 426-30.
- 13) Jackson M, Lennox G, Lowe J. Motor neuron disease-inclusion dementia. Neurodegeneration. 1996; 5: 339-50.
- 14) Portet F, Cadilhac C, Touchon J, et al. Cognitive impairment in motor neuron disease with bulbar onset. ALS. 2001; 2: 23-9.
- 15) 林 秀明. ALSの臨床神経症状の全経過と療養上の問題の検討. 医学系総合研究所プロジェクト研究報告書. 東京都神経科学総合研究所; 1994. p. 43-51.
- 16) Mackenzie IR, Feldman H. The relationship between extramotor ubiquitin-immunoreactive neuronal inclusions and dementia in motor neuron disease. Acta Neuropathol. 2003; 105: 98-102.
- 17) Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, et al. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? Neurology. 2003; 60: 1094-7.
- 18) Toyoshima Y, Piao Y-S, Tan CF, et al. Pathological involvement of the motor system and hippocampal formation in motor neuron disease-inclusion dementia. Acta Neuropathol. 2003; 106: 50-6.
- 19) Tanaka M, Ichiba T, Kondo S, et al. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with progressive dementia and amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Res. 2003; 25: 351-6.

神経科学界ニュース

平野朝雄教授神経病理セミナー—神経内科医のために

会 期 2005年4月29日(金)~5月1日(日)  
 会 場 大阪 山西福祉記念会館  
 募集人員 70名(申し込み順)  
 受講料 45,000円  
 申し込み方法 所定の申込用紙, 又はFAX, 又はe-mailにて,  
 御所属, 御氏名(フリガナ), 御連絡先を下記事務局宛に送付  
 または送信して下さい。  
 払い込み方法 郵便振替口座番号 00970-3-40473  
 「平野朝雄教授神経病理セミナー」事務局  
 受講料の郵便振込が確認された時点で受講証を発行いたします。  
 振込終了後, 定員をこえたため受講していただけないと判  
 明した場合には責任を持って御返金申し上げます。  
 4月22日以降の取消はキャンセル料がかかります。またご連絡  
 なくキャンセルなさいますと受講料は返金できません。  
 受付期限: 2005年4月25日

4月29日(金)	4月30日(土)	5月1日(日)
9:00より登録受付	9:00~12:10	9:00~12:30
10:00~12:10 レクチャー	レクチャー 12:10~13:30	レクチャー
12:10~13:30(昼食)	(昼食)	
13:30~18:10 レクチャー	13:30~18:10 レクチャー	
(講師の都合により変更されることもあります)		

申 込 先 〒530-8480 大阪市北区扇町2-4-20  
 田附興風会北野病院神経センター神経内科  
 「平野朝雄教授神経病理セミナー」事務局  
 北野病院電子顕微鏡室(担当: 福井)  
 TEL・FAX: 06-6312-8848(直通)  
 e-mail address: sfukui@kitano-hp.or.jp

## Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) における 前頭葉機能障害と 3D-SSP SPECT 所見

下畑 享良<sup>1)</sup> 松澤 陽子<sup>1)</sup> 田中 孔明<sup>1)</sup>  
小野寺 理<sup>2)</sup> 田中 恵子<sup>1)</sup> 西澤 正豊<sup>1)</sup>

**要旨:** SCA2 の 2 症例の高次脳機能障害について検討をおこなった。症例 1 では病識の欠如と Gegenhalten をみとめ、症例 2 では感情失禁をみとめた点が特徴的であった。いずれの症例も HDS-R, MMSE では明らかな異常をみとめなかったものの、WAIS-R や Wisconsin card sorting test の結果から知能低下と遂行機能障害の存在がうたがわれた。頭部 MRI ではいずれの症例も大脳萎縮をみとめなかったが、3D-SSP SPECT では小脳・脳幹に加え両側前頭葉の血流低下をみとめた。以上より SCA2 では比較的早期から前頭葉機能障害を呈しうること、ならびに 3D-SSP SPECT はその評価法として有用であることが示唆された。

(臨床神経, 45: 22—26, 2005)

**Key words:** Spinocerebellar ataxia type 2, SCA2, 前頭葉機能障害, SPECT, 3D-SSP

### はじめに

Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) は小脳性運動失調、錐体外路徴候、緩徐眼球運動などを呈する常染色体優性遺伝形式の遺伝性変性疾患である<sup>1)~3)</sup>。しかしその高次脳機能障害や大脳病変に関する記載は乏しい。今回、われわれは SCA2 の 2 症例の高次脳機能障害を評価し、SCA2 では比較的早期から前頭葉機能障害を呈しうること、ならびにその評価法として three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) SPECT<sup>4)</sup> が有用であると考えられたので報告する。

### 症 例

症例 1: 47 歳, 男性。

主訴: 歩行時のふらつき。

既往歴: 糖尿病, 高血圧。

家族歴: 家族内に類症をみとめる<sup>5)</sup>。

現病歴: 1996 年頃 (41 歳) より歩行時のふらつきが出現。以後、緩徐に進行し、2001 年頃から易転倒性が出現した。精査目的に 2002 年 8 月 26 日当科に入院した。

入院時現症: 一般身体所見に異常はない。神経学的には意識清明で見当識は保たれていたが、きわめて病識が乏しかった。脳神経領域では全方向性に眼球運動制限をみとめた。ろれつ不良と爆発性言語をみとめた。筋力は正常で筋萎縮もみとめなかった。四肢の深部腱反射はいずれも減弱していた。

Chaddock 反射を両側性にみとめた。指鼻試験、膝踵試験はいずれも拙劣であった。歩行は失調性だがかるうじて可能であった。感覚系、自律神経系には異常をみとめなかった。四肢における著明な Gegenhalten をみとめた。International Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS) は 37/100 点であった。

高次脳機能検査: 長谷川式簡易機能評価スケール改訂版 (HDS-R) は 21/30 点で、Mini Mental State Examination (MMSE) は 25/30 点であった。WAIS-R は言語性 IQ 67, 動作性 IQ 51, total IQ 55 であった。三宅式記憶力検査では、有関係対語が 1 回目: 0 個, 2 回目: 6 個, 3 回目: 7 個, 平均 4.3 個であった。無関係対語では 1 回目: 0 個, 2 回目: 0 個, 3 回目: 1 個, 平均 0.3 個であった。Benton 視覚記憶検査にて即時記憶では正解 0 個・誤謬 15 個, 模写では正解 6 個・誤謬 6 個であった。Wisconsin Card Sorting Test-Keio Version (KWCST)<sup>6)</sup> では Milner 型保続が 11, Nelson 型保続が 11 で、達成カテゴリー数は 0 であった。仮名ひろいテスト<sup>7)</sup> は 17/50 (40 歳代の基準値は 22 以上) であった。

検査成績: 血算は正常。生化学では耐糖能異常をみとめた以外は正常であった。神経生理検査では特記すべき異常をみとめなかった。本人、家族の同意をえて施行した遺伝子検査<sup>8)</sup> では、ataxin-2 遺伝子における CAG リピートの伸長をみとめた (42/22 リピート)。

頭部 MRI: 小脳・脳幹に著明な萎縮をみとめたが、大脳には明らかな萎縮をみとめなかった (Fig. 1a)。

3D-SSP SPECT: SPECT は安静臥床閉眼状態で<sup>123I</sup>-IMP

<sup>1)</sup>新潟大学脳研究所神経内科 [〒951-8585 新潟市旭町通 1 番町 757 番地]

<sup>2)</sup>新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター

(受付日: 2004 年 1 月 29 日)

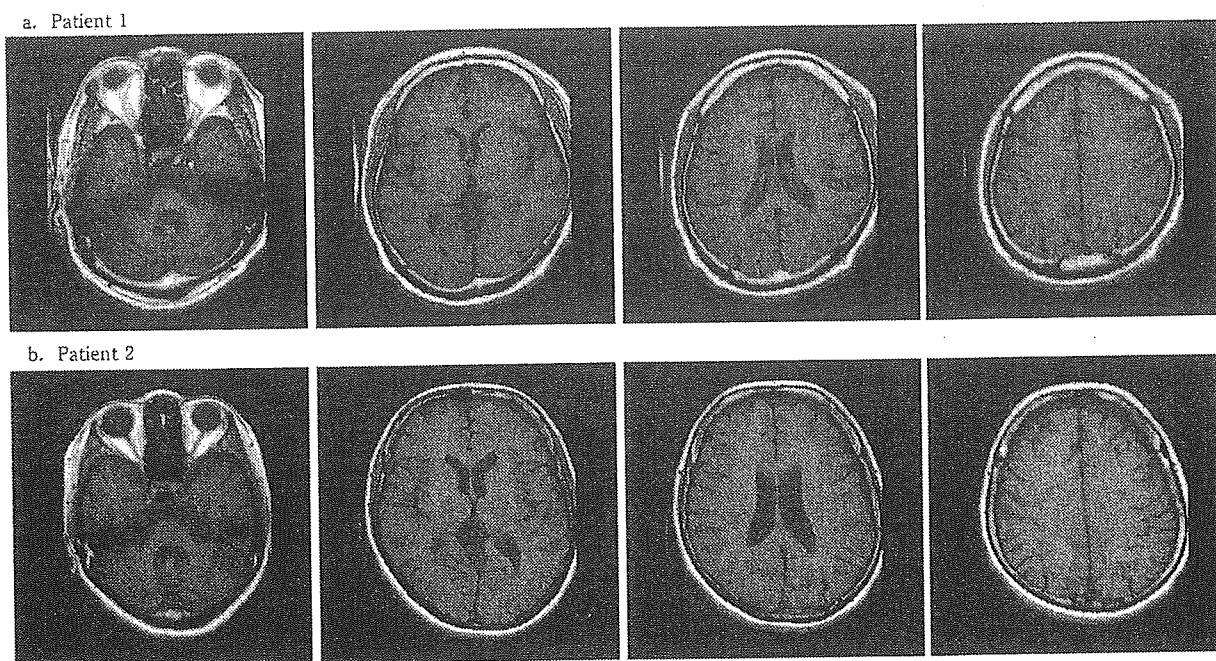


Fig. 1 Axial T1-weighted MRI of brains of patient 1 (a) and patient 2 (b)  
MRI demonstrates severe atrophies of cerebellum and brainstem but no apparent cerebral atrophy in both patients.

222 MBq (6mCi) を静注し、約 20 分後撮像を開始、収集時間 20 分にて早期像を作成した。SPECT 装置は Picker 社製の 2 検出型ガンマカメラ PRISM2000XP を使用した。Mac OS9 上に Neurostat (iSSP ver 1.5) をインストールし 3D-SSP 解析をおこなった<sup>4)</sup>。正常コントロールは千葉大学標準脳データベース<sup>5)</sup>を使用し、症例および正常コントロールのデータを 3D-SSP 処理し、えられたデータの平均値と標準偏差をもちいて脳表 pixel ごとの Z-score、(正常平均) - (症例データ) / 正常標準偏差) を算出した。Z-score の値を 0 から 7 までの間で画像化し、画像表示は右外側、左外側、上部、下部、前部、後部、右半球内側、左半球内側と 8 方向からみた脳表画像として示した。Z-score が 3 以上低下したばあい、有意な血流低下とした。

この結果、小脳・橋における著明な血流低下に加え、両側前頭葉にも Z-score 7 程度のいちじるしい血流低下をみとめた (Fig. 2a)。

症例 2 : 35 歳、女性。

主訴：歩行時のふらつき、開眼困難。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父が類症である (症例 1 とはことなる家系である)。

現病歴：1997 年頃 (30 歳) より歩行時のふらつきが出現、緩徐に進行したため、同年 2 月 28 日、当科に入院した。神経学的には四肢の小脳性運動失調、失調性歩行、断続性言語をみとめた。本人の同意をえておこなった遺伝子診断にて ataxin-2 遺伝子における CAG リピートの伸長をみとめた (43/22

リピート)。2002 年に入り両眼の眼瞼痙攣が出現したため、同年 5 月 23 日、当科に 2 回目の入院をした。両側眼瞼にボツリヌス毒素の皮下注射を施行し症状の改善をみとめたが、2 カ月後より再度、眼瞼痙攣が出現し、10 月 28 日、治療目的に 3 回目の入院をした。

入院時現症：感情失禁をみとめた。緩徐眼球運動と構音障害をみとめた。四肢の深部腱反射はいずれも減弱していた。指鼻試験、膝踵試験は拙劣であった。歩行は失調性であったが、独歩は可能であった。ICARS は 37/100 点であった。

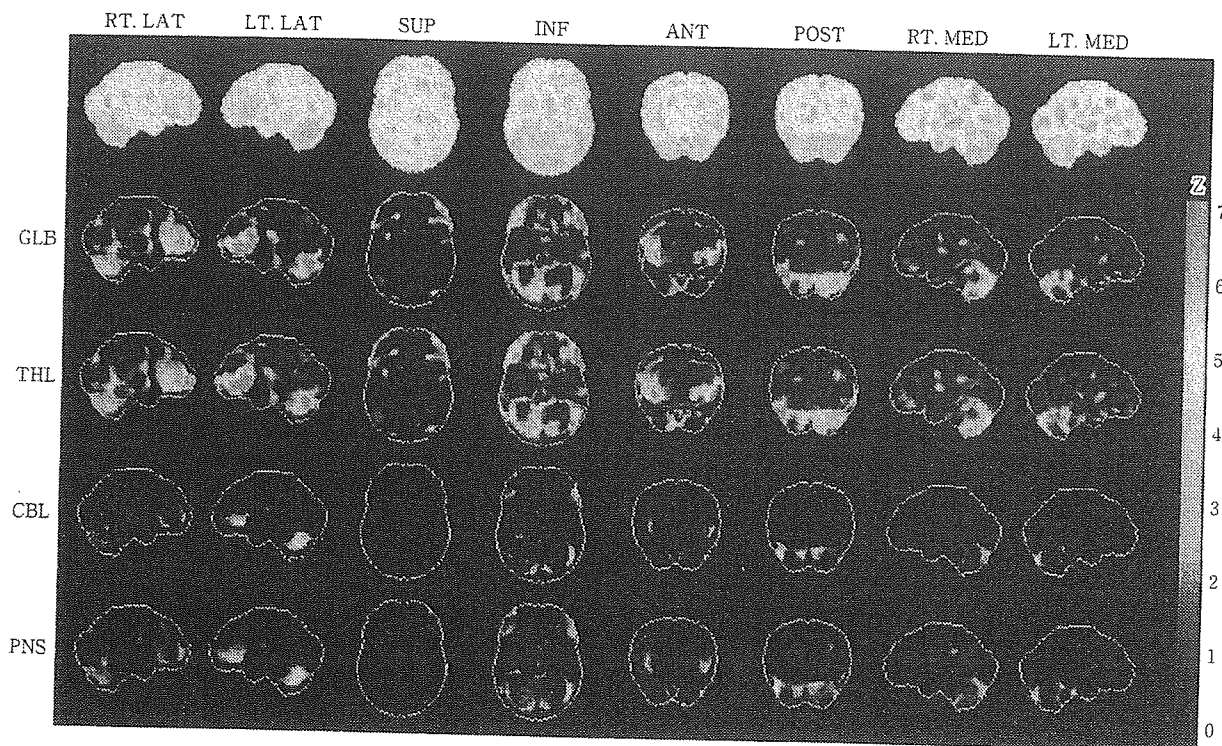
高次脳機能検査：HDS-R は 30/30 点、MMSE は 30/30 点であった。WAIS-R は言語性 IQ 79、動作性 IQ 77、total IQ 75 であった。三宅式記憶力検査では有関係対語が 1 回目：2 個、2 回目：6 個、3 回目：10 個、平均 6.0 個で、無関係対語では 1 回目：1 個、2 回目：3 個、3 回目：4 個、平均 2.7 個であった。Benton 視覚記憶検査にて即時記憶では正解 7 個・誤謬 5 個、模写では正解 10 個・誤謬 0 個であった。KWCST は両眼の疲労感のため評価できなかった。仮名ひろいテストは 23/50 (30 歳代の基準値は 30 以上) であった。

検査成績：血算、生化学は正常。神経生理検査では体性感覚誘発電位にて軽度の中脳伝導時間の延長をみとめた。

頭部 MRI：小脳・脳幹の萎縮をみとめたが、大脳には明らかな萎縮をみとめなかった (Fig. 1b)。

3D-SSP SPECT：小脳・橋における著明な血流低下に加え、両側前頭葉にも Z-score 4 から 5 程度の血流低下をみとめた (Fig. 2b)。

a. Patient 1



b. Patient 2

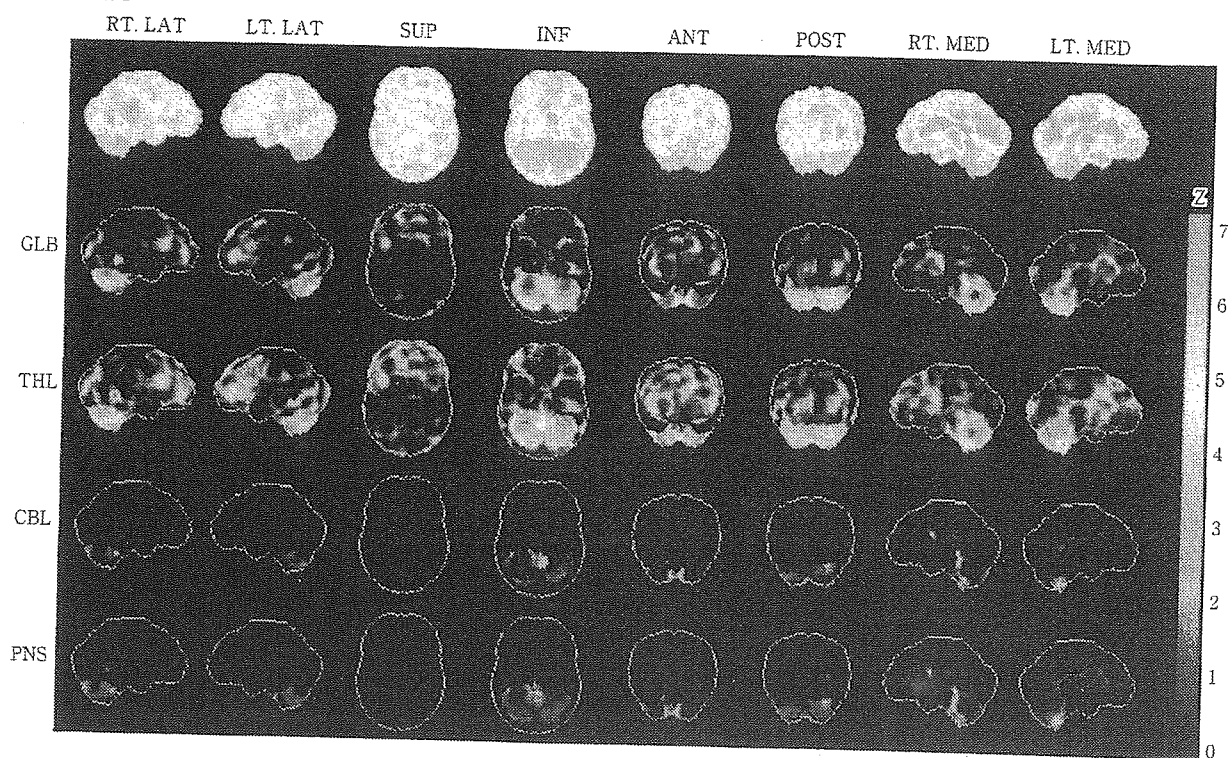


Fig. 2 3D-SSP of brains of patient 1 (a) and patient 2 (b)  
3D-SSP SPECT demonstrates distinct hypoperfusion in bilateral frontal lobes.

## 考 察

SCA2 の 2 症例の高次脳機能障害について検討をおこなった。まず症例 1 は病態認知機能の障害と著明な Gegenhalten をみとめた点特徴的で、高次脳機能検査では痴呆診断のためのスクリーニング検査である HDS-R, MMSE では境界域であったものの, WAIS-R では明らかな知能低下をみとめた。さらに三宅式記銘力検査にて言語性記憶障害の存在が示唆され, また KWCST や仮名ひろいテストでも点数の低下をみとめたことから, 前頭葉機能障害が存在する可能性が示唆された。また症例 1 の母も発症 5 年目の時点 (53 歳) において HDS-R 25/30 の知能低下が出現し, その後, 詳細不明ながら緩徐に進行し最終的に痴呆にいたっている。また本家系は佐々木らによってその臨床像が報告されているが<sup>9)</sup>, その中に発症 14 年目の頭部 CT において前頭葉の萎縮をみとめた症例や Gegenhalten をみとめた症例が報告されていることから, 症例 1 でみとめられた前頭葉機能障害や Gegenhalten は本家系の SCA2 にともなう神経所見であると考えられた。

一方, 症例 2 に関しては感情失禁をみとめたが, これは前頭葉症状のひとつとして捉えられる可能性も考えられた。また高次脳機能検査では HDS-R, MMSE とも満点であったものの, WAIS-R における IQ の低下, 仮名ひろいテストの点数の低下をみとめた。以上の 2 症例における検討から SCA2 では痴呆のスクリーニング検査では明らかな異常をみとめなくても, 前頭葉機能障害が存在する可能性が考えられた。

SCA2 における高次脳機能障害については本邦例における詳細な検討は渉猟した範囲では見当たらないが, 欧米からは若干の報告がある。Gambardella らは SCA2 症例 3 家系 17 名において高次脳機能検査を施行し, SCA2 では初期の段階から選択的に遂行機能障害を反映する WCST における点数低下がみとめられることを指摘した<sup>9)</sup>。また Bürk らは SCA2 症例 4 家系 17 名を検討し, うち 25% で MMSE 23 点未満の痴呆を呈すること, ならびに MMSE 23 点以上の症例であっても言語性記憶障害や, WCST にて評価した遂行機能障害がみとめられることを報告した<sup>10)</sup>。さらに Le Pira らは SCA2 症例 8 家系 18 名を検討し, 言語性記憶と遂行機能障害に加え注意障害をみとめることを報告した<sup>11)</sup>。また Cuba における SCA2 150 名の検討で, SCA2 では痴呆に加え種々の精神症状の合併頻度が高いことも報告されている<sup>12)</sup>。以上のように SCA2 では前頭葉の機能障害を合併しうるものと考えられ, われわれの経験した 2 症例の高次脳機能障害の所見はこれらの報告に矛盾しないものと考えられた。

また 2 症例に対して施行した頭部 MRI では前頭葉機能障害の存在にもかかわらず, いずれの症例においても明らかな大脳萎縮をみとめなかった。SCA2 の頭部 MRI 所見に関して Giuffrida らはシシリア人 11 家系 20 名を検討し, うち 12 例で大脳萎縮をみとめたと報告している<sup>13)</sup>。萎縮部位はびまん性萎縮が 7 例, 前頭葉および頭頂葉が 3 例, 頭頂葉が 2 例であった。また大脳萎縮をみとめない症例の罹病期間が平均

6.50 ± 6.09 年であるのに対し, 萎縮をとまなう症例では平均 13.33 ± 7.18 年であった。以上の結果は SCA2 では大脳萎縮を来たしうるものの, 発症後 10 年以上経過した後に出現することが一般的であることを示唆する。今回, 検討した 2 症例は発症後 6 年および 5 年と比較的発症早期の症例であったことから頭部 MRI 上, 大脳萎縮はみとめなかったものと考えられた。

一方, 今回の検討では近年, アルツハイマー病<sup>14)</sup>や錐体外路系疾患<sup>15)</sup>の診断においてその有用性が報告されている 3D-SSP SPECT を施行した。この結果, 症例 1 では小脳・脳幹の血流低下に加え, 前頭葉外側の下前頭回を中心とする部位に, 左右対称性の血流低下をみとめ, 症例 2 でも症例 1 と比較し軽度ではあるものの同様の所見をみとめた。MRI 上, 小脳萎縮が高度であることから, 3D-SSP における小脳の血流低下は脳の存在しない部位を反映した可能性があるが, 前頭葉に関しては, その萎縮は明らかでなく, 脳実質の血流低下を反映したものと考えられる。以上より, 3D-SSP SPECT は, 頭部 MRI 上, 大脳における萎縮が明らかでない SCA2 症例であっても大脳の器質的変化を検出することが可能であるものと考えられたが, 今後, 両側性の前頭葉外側の病変が SCA2 の高次脳機能障害の原因として重要であるのか, また血流低下の差が, 高次脳機能障害の重症度を反映するものなのか, 今後の症例の蓄積が必要である。

最後に SCA2 における前頭葉機能障害の機序について考察したい。これまで SCA2 では大脳皮質および白質において萎縮やグリオシスを呈しうることが報告されていることから<sup>16)</sup>, 画像上, その萎縮が顕在化する前に機能障害が出現した可能性が考えられるが, SCA2 では近年, 視床において背内側核をふくむ広範な神経変性が生じていることが明らかにされたことから<sup>17)</sup>, その投射路である大脳に二次的な障害が生じている可能性も考えられる。今後, 視床の血流低下の有無などを評価し, 視床病変の関与についても検討する必要がある。いずれにしても, SCA2 における高次脳機能障害の病態の解明のためには, その高次脳機能障害と画像所見・病理学的所見との対応について検討を積み重ねる必要があるものと考えられた。

謝辞: 3D-SSP SPECT をご施行いただきました西新潟中央病院神経内科菊川公紀先生, 下畑光輝先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Pulst S-M, Nechiporuk A, Nechiporuk T, et al: Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 1996; 14: 269-276
- 2) Sanpei K, Takano H, Igarashi S, et al: Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique. *DIRECT*. *Nat Genet* 1996; 14: 277-284
- 3) Imbert G, Saudou F, Yvert G, et al: Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sen-

- sitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 1996; 14: 285—291
- 4) Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 85—94
  - 5) 佐々木秀直, 脇坂明美, 田代邦雄ら: 遺伝子座が spinocerebellar ataxia 1 と異なる遺伝性オリープ橋小脳萎縮症の2家系—臨床像の検討—. *臨床神経* 1991; 31: 1170—1176
  - 6) 高島由紀, 八尾博史, 定永史子ら: 健常高齢者脳 MRI 検診におけるパソコン版 Wisconsin Card Sorting Test (WCST) の有用性 (会). *臨床神経* 2001; 41: 937
  - 7) 高本繁治: 高次脳機能検査. *Modern Physician* 2001; 21: 1367—1369
  - 8) 内田佳孝, 伊東久夫, 飯森隆志ら: 統計学的画像診断 (3D-SSP). *日本放射線技術学会雑誌* 2002; 58: 1563—1572
  - 9) Gambardella A, Annesi G, Bono F, et al: CAG repeat length and clinical features in three Italian families with spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2): early impairment of Wisconsin Card Sorting Test and saccade velocity. *J Neurol* 1998; 245: 647—652
  - 10) Bürk K, Globas C, Bösch S: Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2. *Brain* 1999; 122: 769—777
  - 11) Le Pira F, Zappalà G, Saponara R, et al: Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: relationship to genetic and clinical variables. *J Neurol Sci* 2002; 201: 53—57
  - 12) Reynaldo-Armiñán RD, Reynaldo-Hernández R, Paneque-Herrera M, et al: Mental disorders in patients with spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Rev Neurol* 2002; 35: 818—821
  - 13) Giuffrida S, Saponara R, Restivo DA, et al: Supratentorial atrophy in spinocerebellar ataxia type 2: MRI study of 20 patients. *J Neurol* 1999; 246: 383—388
  - 14) 羽生春夫, 浅野哲一, 木暮大嗣ら: 3D-SSP (three-dimensional stereotactic surface projection) をもちいた脳血流 SPECT によるアルツハイマー病の診断. *臨床神経* 2001; 41: 582—587
  - 15) 亀井啓史, 中島 孝, 福原信義: 錐体外路系疾患における脳血流 SPECT の統計学的解析による検討. *脳と神経* 2002; 54: 667—672
  - 16) Dürr A, Smadja D, Cancel G, et al: Autosomal dominant cerebellar ataxia type I in Martinique (French West Indies). Clinical and neuropathological analysis of 53 patients from three unrelated SCA2 families. *Brain* 1995; 118: 1573—1581
  - 17) Rüb U, Del Turco D, Del Tredici K, et al: Thalamic involvement in a spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) and a spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) patient, and its clinical relevance. *Brain* 2003; 126: 2257—2272

### Abstract

#### Evaluation of two patients with SCA2 with frontal lobe dysfunction using brain SPECT with three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP)

Takayoshi Shimohata, M.D.<sup>1)</sup>, Yoko Matsuzawa, M.D.<sup>1)</sup>, Koumei Tanaka, M.D.<sup>1)</sup>,  
Osamu Onodera, M.D.<sup>2)</sup>, Keiko Tanaka, M.D.<sup>1)</sup> and Masatoyo Nishizawa, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

<sup>2)</sup>Resource Branch for Brain Disease Research, Center for Bioresource-Based Researches,  
Brain Research Institute, Niigata University

We evaluated the cognitive impairment of two patients with genetically confirmed spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). Neurological examination revealed ignorance of his illness and Gegenhalten phenomenon in patient 1, and emotional incontinence in patient 2. Although their mental status evaluated by HDS-R or Mini-Mental State Examination (MMSE) was almost normal, the results of WAIS-R and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) revealed the existence of intellectual decline and executive dysfunction. 3D-SSP SPECT demonstrated distinct hypoperfusion in bilateral frontal lobes, whereas brain MRI revealed no apparent cerebral atrophy in both patients. These results raise the possibility that frontal lobe dysfunction was observed in the early stages of SCA2, and that 3D-SSP SPECT is useful for evaluating the involvement of frontal lobe dysfunction in SCA2.

(*Clin Neurol*, 45: 22—26, 2005)

**Key words:** spinocerebellar ataxia type 2, SCA2, frontal lobe dysfunction, SPECT, 3D-SSP

## 症例報告

Charcot-Marie-Tooth disease type 4F (*Periaxin* 変異) の 1 家系

下畑 光輝<sup>1)</sup> 平原 潔<sup>1)</sup> 五十嵐修一<sup>1)2)</sup> 原 賢寿<sup>1)</sup> 木島 一己<sup>4)</sup>  
 小野寺 理<sup>1)2)</sup> 田中 恵子<sup>1)</sup> 西澤 正豊<sup>1)</sup> 辻 省次<sup>3)</sup> 早坂 清<sup>4)</sup>

要旨：症例は 51 歳男性，両親血族婚，同胞に類症あり。幼少時より歩行困難，40 歳代半ばより握力が低下し，度々転倒するようになった。神経学的に四肢遠位の筋力低下，筋萎縮，凹足，四肢深部腱反射消失，両側下肢感覚障害をみとめ，常染色体劣性 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT 病) をうたがった。運動神経伝導速度は著明に遅延し，感覚神経誘発電位は導出されず。腓腹神経の組織学的検査では，有髄線維密度の低下と髄鞘菲薄化が主な所見であった。遺伝子解析では CMT4F の病因遺伝子 *Prx* に，Arg 1070 Stop ホモ接合体変異をみとめた。CMT 病は臨床所見のみでの病型診断は困難であり，詳細な遺伝子解析が必要と考えられた。

(臨床神経，45：221—225，2005)

Key words：Charcot-Marie-Tooth 病，常染色体劣性遺伝，脱髄，ペリアキシン，遺伝子解析

## はじめに

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT 病) は，もっとも頻度の高い遺伝性末梢神経障害である。臨床的に脱髄型，軸索型に分類されるほか，近年の分子遺伝学的解析手法の進歩により，多くの病因遺伝子および病態機序が明らかにされ<sup>1)2)</sup>，その疾患多様性が再認識されている。このうち CMT4F は，常染色体劣性遺伝を呈する脱髄性運動感覚ニューロパチーで<sup>3)4)</sup>，*Periaxin* (*Prx*) の変異が確認されているが，これまで本邦では報告されていない。今回，常染色体劣性と考えられる家族歴を有し，*Prx* の変異をみとめた CMT4F の 1 家系を確認したので，その臨床所見を中心に報告する。

## 症 例

51 歳，男性。

主訴：手足の筋力低下，転びやすくなった。

既往歴：22 歳 左眼外傷。

43 歳 右側突発性難聴。

家族歴：両親がいとこ婚，二人いる妹のうち一人に類症あり (Fig. 1)。

現病歴：幼少期より歩行困難感を自覚していた。小学校低学年時，100m 走は可能だったが他人の倍程度の時間を要した。また，マラソンは易疲労性のため完走は不可能だった。この頃近医を受診し，筋無力症と診断された。成人になれば改善するといわれ，その後は放置していた。ずっと不自由であった

が，日常生活は自立していた。

40 歳中頃より握力，前腕の筋力低下が進行し，それまで持っていた荷物を持てなくなった。また 48 歳頃より，食事の際に茶碗を落としてしまうことがあった。さらに容易につまずき，転倒するようになったため，2001 年 10 月 Y 病院神経内科を受診した。常染色体劣性遺伝と考えられる家族歴に加え，神経学的に下肢主体の四肢遠位筋力低下，凹足，四肢深部腱反射消

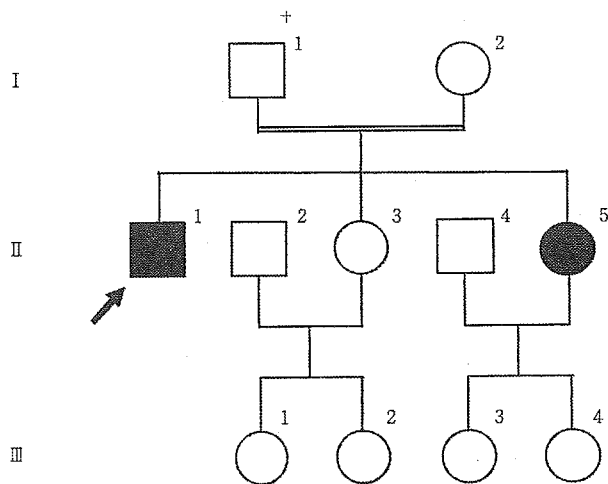


Fig. 1 Pedigree of this patient.

The patient was the first child of healthy, consanguineous parents. He had two sisters and one of them was affected.

<sup>1)</sup>新潟大学脳研究所神経内科 [〒951-8585 新潟市旭町通 1-757]

<sup>2)</sup>新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター脳疾患リソース解析部門

<sup>3)</sup>東京大学大学院医学系研究科神経内科

<sup>4)</sup>山形大学医学部小児科

(受付日：2004 年 4 月 21 日)



Table 1 Findings of nerve conduction study.

Nerve conduction study showed delayed motor nerve conduction velocity and undetectable sensory nerve action potentials with orthodromic method.

nerve	muscle	MCV (m/s)	amplitude (mV)	SCV* (m/s)	SCV** (m/s)	distal latency (ms)	temporal dispersion
Rt/Lt. median	APB	26/23	4.0/4.0	N.E./N.E.	20.6/7.0	14.4/12.2	mild/mild
Rt/Lt. ulnar	ADM	23/22	2.6/3.4	N.E./N.E.	15.4/12.0	9.9/11.1	mild/mild
Rt/Lt. tibial	AH	21/17	1.6/1.0			12.4/11.6	mild/mild
Rt/Lt. sural				N.E./N.E.	N.E./N.E.		

APB Abductor Pollicis Brevis \* orthodromic method  
 ADM Abductor Digiti Minimi \*\* antidromic method  
 AHL Abductor Hallucis  
 N.E. not evoked

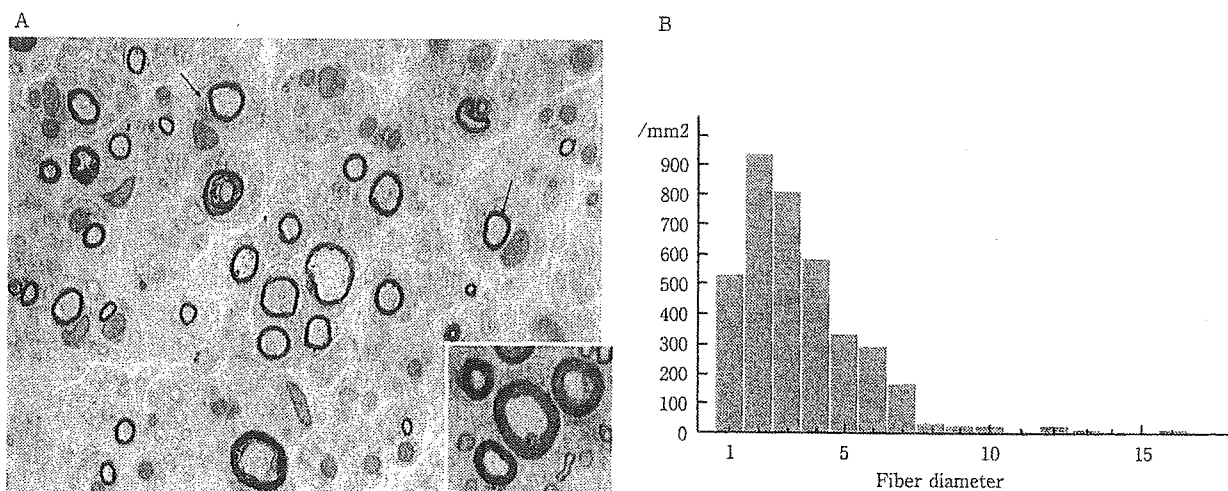


Fig. 2 Histopathological findings of sural nerve from this patient and size-frequency histogram.

A: Cross section of the nerve biopsy specimen shows moderate loss of large myelinated fibers and the diameters of residual fibers shifted to small. Many fibers are thinly myelinated and some of the Schwann cells looked as wrapping around the myelinate fibers with their processes (arrow). Iso-scale normal control is laid out on the bottom-right corner.

B: Myelinated fiber size-frequency histogram of sural nerve.  
 Epon embedding, toluidine-blue stain. Magnification is  $\times 400$ .

失, 下肢感覚障害などみとめ, 常染色体劣性遺伝を呈する CMT をうたがわれ, 2002 年 2 月 25 日, 精査加療目的で当科に入院した。

入院時現症: 身長 161.6cm, 体重 46.7kg, 体温 35.1 度, 血圧 102/71mmHg, 脈拍 76/min 整, 心肺腹部に明らかな異常をみとめず。

入院時神経学的所見: 意識, 知能に異常なし。脳神経系では左瞳孔不整円(外傷による), 右耳のみ感音性聴力低下, 胸鎖乳突筋の軽度筋力低下 (MMT4/4) の他, 異常なし。四肢筋力は上肢は MMT4 レベル, 下肢は近位筋で MMT4 レベル, 遠位筋で 2~3 レベルの低下をみとめた。下肢遠位の筋力低下にはやや左右差があり, 左側に強い傾向がみられた。筋萎縮は両側第 1 骨間筋, 前腕筋群に軽度の萎縮, 下肢では両側下腿より遠位に中等度の萎縮をみとめた。また左側に強い凹足, 植杖足指をみとめた。四肢深部腱反射はすべて消失し, 病的反射を

みとめなかった。歩行は左下肢に顕著な鶏歩であり, 段差に容易につまずいた。感覚障害は四肢遠位部優位の全感覚障害をみとめ, 足関節より遠位では触覚は高度に低下し, 振動覚は 3~4 秒, 足指の位置覚も中等度低下していた。Romberg 徴候陽性, Mann test は姿勢保持不可。明らかな小脳失調, 錐体外路症状, 自律神経障害はみとめなかった。

入院時検査所見: 血液検査では, 血算正常, IgG, IgM, IgA, 血清補体価, RF, 抗核抗体, HbA1c, 甲状腺機能は正常, CRP 陰性, その他生化学検査に異常をみとめず。髄液検査は細胞数 0/3mm<sup>3</sup>, 糖 58mg/dl, 蛋白 31mg/dl, IgG 2.5 mg/dl と異常なし, その他頭頸部 MRI, 呼吸器検査にて異常をみとめず。末梢神経伝導検査では, いずれの被検神経でも運動神経伝導速度および振幅の低下, temporal dispersion をみとめた。順行性感覚神経誘発電位は誘導されず, 逆行性感覚神経誘発電位は高度に低下していた (Table 1)。左腓腹神経の組

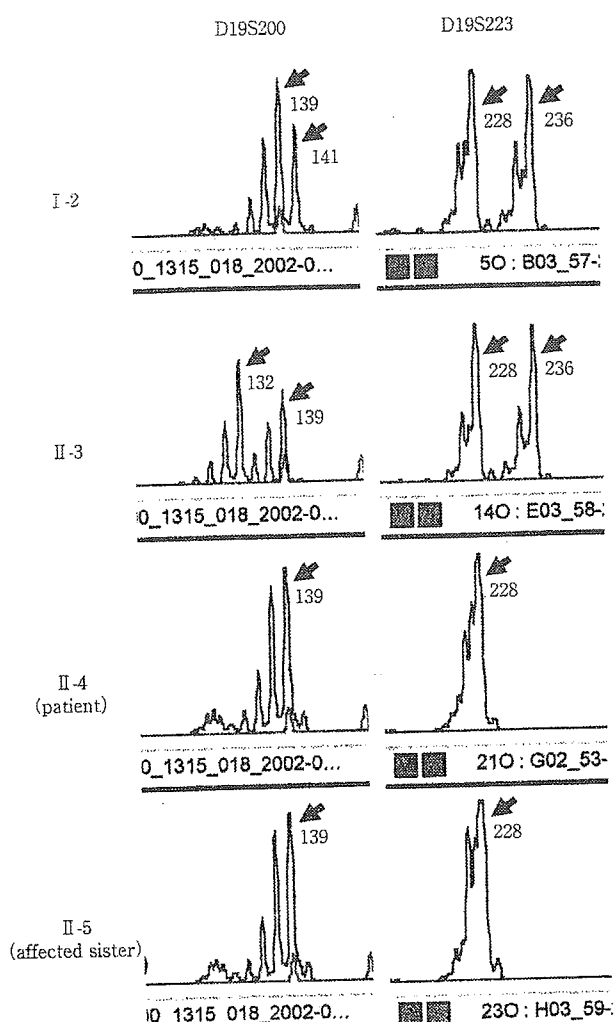


Fig. 3 Homozygosity mapping of markers D19S200 and D19S223 in this family.

Homozygosity was seen in the patient and an affected sister for markers D19S200 and D19S223. I-2 is mother of this patient. II-4 is this patient. II-3 is an unaffected sister. II-5 is an affected sister.

組織学的検査では、大径有髄線維優位に中等度の線維密度の低下をみとめ、残存神経線維の髄鞘は非薄化しているものがほとんどであった。ヒストグラムでも一峰性に小径化していた。また、非薄化した線維をシュワン細胞が取りかこむ像が多数みとめられた。炎症細胞の浸潤はみとめなかった (Fig. 2A, B)。

以上の家族歴、神経学的所見および検査所見より常染色体劣性遺伝を呈する脱髄型 CMT 病 (CMT4) と考え、本人および母親、同胞に遺伝子診断につき同意をえたうえ、CMT4 について homozygosity mapping をおこなった。この結果、CMT4F の原因遺伝子 *Prx*; 19q13.1~13.3 近傍の D19S200, D19S223 において発症者に homozygosity をみとめた (Fig. 3)。このため、*Prx* の coding exon (エクソン 4, 5, 6, 7) につき塩基配列の解析をおこなったところ、3208C→T による、

Arg 1070 Stop ホモ接合体変異をみとめた<sup>9)</sup>。また、*PMP22*, *P0*, *Cx32* 遺伝子変異をみとめなかった。

同胞発症者の臨床所見: 妹 (45 歳) が発症者と同様に小児期から緩徐進行性の歩行障害を、また最近では両手握力の低下を自覚していた。神経学的に、四肢遠位の筋力低下、軽度の筋萎縮、軽度の鶏歩、凹足、四肢深部腱反射消失、下肢遠位優位の感覚障害を呈していたが、筋力低下や凹足をふくめた筋萎縮は発症者よりも軽度で、補装具などもちいず実用歩行が可能であった。精査の希望はなかった。

## 考 察

CMT 病は臨床的また分子遺伝学的に heterogeneous な疾患群である。このうち CMT4 は常染色体劣性の脱髄性ニューロパチーで、これまで 4A, 4B1, 4B2, 4C, 4D, 4E, 4Russe, 4F などが報告され、病因遺伝子の機能解析においても、髄鞘構成タンパク (*PRX*)、シュワン細胞に局在する転写因子 (*EGR-2*)、シュワン細胞の成長停止や細胞分化にかかわるシグナル伝達分子 (*NDRG1*, *GDAP1*)、チロシンリン酸化酵素 (*MTMR2*) などが明らかとなった<sup>9)-12)</sup> (Table 2)。

このうち 4F においては *Prx* の変異がみとめられ、同遺伝子の変異では Dejerine-Sottas ニューロパチー (DSS) も生じることが報告されている<sup>13)</sup>。 *Prx* の遺伝子産物である L-periaxin は髄鞘を構成する糖タンパクの一種で、PDZ ドメインを有し、non-compact myelin や、adaxonal/abaxonal のシュワン細胞膜に存在し、dystroglycan-dystrophin-related protein2 (*DRP2*) との結合を介し、myelin 安定化に寄与しているとされる<sup>14)15)</sup>。また *Prx*-/- のノックアウトマウスの検討では、出生時の末梢神経構造に異常をみとめないが、経時的に重度の脱髄が進行し、異痛症や痛覚過敏を生じることから、L-periaxin が正常な軸索・シュワン細胞構造の安定化に不可欠であることが確認されている<sup>16)</sup>。

CMT4F の臨床については、Delague らが南レバノンの大家系について詳細に報告している<sup>3)</sup>。発症は 4 週から 7 歳以下と早く、座位が 12~18 カ月、歩行や言語能力は 2 歳までには獲得するが、当初より歩行は軽度の失調性歩行とされる。9~10 歳までには下肢遠位筋力低下、筋萎縮、凹足が出現し、さらに 14~15 歳までに筋力低下、筋萎縮は上肢におよぶという。最終的には、左右対称性、遠位優位の筋力低下、筋萎縮、凹足、感覚失調性歩行、鶏歩、四肢腱反射消失、遠位優位の異常知覚や深部感覚消失、側弯症がみとめられるようになるとされる。また知能低下や痙攣、脳神経系の異常をみとめず、脳波所見、眼球運動の検査、聴性脳幹反応でも異常は指摘されていない。末梢神経伝導速度は施行された 5 例全例で上下肢とも導出されず、針筋電図では運動単位活動電位の recruit が中等度脱落していたという。また腓腹神経の組織学的所見では、度重なる脱髄および髄鞘再形成の結果として、onion bulb 形成に加え、重度の軸索脱落がみとめられている。このように CMT4F をふくめた劣性遺伝性 CMT 病における末梢神経障害は、発症年齢、経過、臨床症状など、概して他の優性遺伝性

Table 2 Summary of CMT4 in the literature.

CMT type	Locus	Gene	Function	Age at onset	MCV (m/s)	Sensory disturbance
4A	8q13	<i>GDAP1</i>	signaling molecule	early childhood	-30	mild
4B1	11q22	<i>MTMR2</i>	tyrosine phosphatase	2-4 years	15-17	moderate
4B2	11p15	<i>SBF2</i>	pseudo-phosphatase	-20 years	15-30	moderate
4C	5q32	unknown		child-adolescence	-24	mild
4D	8q24	<i>NDRG1</i>	signaling molecule	childhood	10-15	moderate
4E	10q21	<i>EGR2</i>	transcription factor	birth	9-20	moderate
4R-Russe	10q23	unknown		4-5 years	16-19	moderate
4F	19q13	<i>Prx</i>	myelin glycoprotein (noncompact myelin)	infant-childhood	very slow-not evoked	severe

CMT病に比べ重症とされ、本例における臨床所見もこれまでのCMT4F症例の症候に準じるものであったが、*Prx*-/-のノックアウトマウスでみられた異痛症や痛覚過敏は明らかでなく、運動神経伝導速度の遅延についても比較的軽い傾向がみられたうえ、腓腹神経の組織学的所見においても明らかな onion bulb 形成はみられず、大径有髄線維を主体とした中等度の線維密度の低下と、残存神経線維の髄鞘菲薄化が主な所見であった。

実際のCMT病の病型診断において、これらの臨床所見により診断を確定することは非常に困難であり、本例においても遺伝子解析が不可欠であった。これまでの*Prx*変異の報告は、CMT4FにおけるArg 196 Stopホモ<sup>1)</sup>、Cys 715 Stopホモ<sup>2)</sup>、DSSにおけるArg 953 Stop/Ser 929 fs Stop 957, Ser 929 fs Stop 957ホモ、Arg 368 Stop/Val 763 fs Stop 774<sup>3)</sup>、Arg 82 fs Stop 96ホモ<sup>4)</sup>であったが、本例の解析では、Arg 1070 Stopホモ接合体変異をみとめた。またわれわれは本家系をふくめ、ことなる3家系においてArg 1070 Stopホモ接合体変異を同時に確認したが、全例とも幼小児期発症でありながら、軽症かつ緩徐進行性の経過であった<sup>5)</sup>。未だ報告例が少なく、*Prx*という同一の遺伝子変異により、CMT4FまたはDSSということなる表現形を呈する病態機序は不明であるが、TakashimaらはGuilbotらの報告例との比較検討で<sup>6)</sup>、軽症なCMT4F症例では変異L-periaxinが安定して発現し、DRP2との結合もみられたものの、DSS例ではL-periaxinの発現がみとめられなかったことから、本疾患の発病メカニズムにL-periaxinの部分的な機能喪失(loss of function)の可能性を指摘している。しかし一方で、変異L-periaxinではユビキチン依存性タンパク分解の標的であるC末が欠失しており、L-periaxinの安定性が増強され、シュワン細胞との不適切な相互作用が生じる可能性(gain of function)も併せて指摘している。本例での変異L-periaxinの発現量は未確認であるが、Takashimaらの考察からは、本例におけるArg 1070 Stop変異での変異L-periaxinの発現量は比較的保たれ、これにより比較的軽い表現形を呈した可能性が考えられる。

CMT病は病因遺伝子やその機能、臨床所見、組織学的所見などが非常にheterogeneousな疾患群である。これまでに軸索型、脱髄型を問わず多くの病因遺伝子が明らかとなり、さら

にそれらの病因遺伝子内における変異も多数報告されている。今後も新規の病因遺伝子や、これまで本邦では確認されていない遺伝子変異にともなったCMT病症例が、多数確認されることが予想される。CMT病の診断においては、電気生理学的検査所見や病理組織学的所見をふくめた臨床所見にもとづく病型分類はもとより、詳細かつ広範な遺伝子解析が必要であり、こうした症例の蓄積により、CMT病における病因遺伝子の機能解析やphenotype-genotype correlation解析、さらには治療法確立に向けての進展が望まれる。

本論文の要旨は、第45回日本神経学会総会(2004年5月14日、東京)において発表した。

謝辞：腓腹神経の組織学的検討をしていただきました新潟大学脳研究所神経内科他田真理先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, et al: Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 2002; 51: 190-201
- 2) 山本正彦, 服部直樹, 祖父江元: 遺伝性ニューロパチーの疫学. *神経進歩* 2003; 47: 563-576
- 3) Delague V, Bareil C, Tuffery S, et al: Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-13.3 in a large consanguineous lebanese family: Exclusion of MAG as a candidate gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 236-243
- 4) Guilbot A, Williams A, Ravisé N, et al: A mutation in periaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 415-421
- 5) Kijima K, Numakura C, Shirahata E, et al: *Periaxin* mutation causes early onset but slow progressive Charcot-Marie-Tooth disease. *J Hum Genet* 2004; 49: 376-379
- 6) Ben Othmane K, Hentati F, Lennon F, et al: Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to Chromosome 8q. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1625-1628

- 7) Bolino A, Brancolini V, Bono F, et al : Localization of a gene responsible for autosomal recessive demyelinating neuropathy with focally folded myelin sheaths to chromosome 11q23 by homozygosity mapping and haplotype sharing. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 1051—1054
- 8) Ben Othmane K, Johnson E, Menold M, et al : Identification of a new locus for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease with focally folded myelin on chromosome 11q15. *Genomics* 1999 ; 62 : 344—349
- 9) LeGuern E, Guilbot A, Kessali M, et al : Homozygosity mapping of an autosomal recessive form of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 5q23—q33. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 1685—1688
- 10) Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, et al : Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nature Genet* 1996 ; 14 : 214—217
- 11) Warner LE, Mancias P, Butler IJ, et al : Mutations in the early growth response 2 (*EGR2*) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nature Genet* 1998 ; 18 : 382—419
- 12) Thomas PK, Kalaydjieva L, Youl B, et al : Hereditary motor and sensory neuropathy-Russe : new autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies. *Ann Neurol* 2001 ; 50 : 452—457
- 13) Boerkoel CF, Takashima H, Stankiewicz P, et al : *Periaxin* mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 325—333
- 14) Scherer SS, Xu Y-t, Bannerman PGC, et al : *Periaxin* expression in myelinating Schwann cells : modulation by axon-glia interactions and polarized localization during development. *Development* 1995 ; 121 : 4265—4273
- 15) Sherman DL, Brophy PJ : A tripartite nuclear localization signal in the PDZ-domain protein L-*periaxin*. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 4537—4540
- 16) Gillespie CS, Sherman DL, Fleetwood-Walker SM, et al : Peripheral demyelination and neuropathic pain behavior in *periaxin*-deficient mice. *Neuron* 2000 ; 26 : 523—531
- 17) Takashima H, Boerkoel CF, De Jonghe P, et al : *Periaxin* mutations cause a broad spectrum of demyelinating neuropathies. *Ann Neurol* 2002 ; 51 : 709—715

#### Abstract

#### A pedigree of Charcot-Marie-Tooth disease type 4F (*Periaxin* mutation)

Mitsuteru Shimohata, M.D.<sup>1)</sup>, Kiyoshi Hirahara, M.D.<sup>1)</sup>, Shuichi Igarashi, M.D.<sup>1,2)</sup>, Kenju Hara, M.D.<sup>1)</sup>, Kazuki Kijima, M.D.<sup>4)</sup>, Osamu Onodera, M.D.<sup>1,2)</sup>, Keiko Tanaka, M.D.<sup>1)</sup>, Masatoyo Nishizawa, M.D.<sup>1)</sup>, Shoji Tsuji, M.D.<sup>3)</sup> and Kiyoshi Hayasaka, M.D.<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

<sup>2)</sup>Resource Branch for Brain Disease Research, Center for Bioresource-based Researches, Brain Research Institute, Niigata University

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

<sup>4)</sup>Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine

We report a 51-year-old man genetically diagnosed as Charcot-Marie-Tooth disease type 4F. The patient was the first child of healthy, consanguineous parents. He had two sisters and one of them showed similar but milder symptoms. He had gait disturbance since childhood. Then he noticed muscle weakness of his hands at the age of early forties, and more difficulties in gait at the age of late forties. On examination at age 51, he showed absence of all deep tendon reflexes, weakness of the hand and distal leg muscles, pes cavus and decreased sensitivity to touch and vibration in the lower extremities. Electrophysiological studies of the median nerve showed delayed motor nerve conduction velocity and undetectable sensory nerve action potentials. The histology of his sural nerve revealed moderate loss of large myelinated fibers and the diameters of residual fibers shifted to small shown as size-frequency histogram. Many fibers are thinly myelinated and some of the Schwann cells looked as wrapping around the myelinate fibers with their processes. On gene analyses, we identified an Arg 1070 Stop homozygous mutation in the *Periaxin*, known to be a causative gene for CMT type 4F.

Based on these observations, we emphasized that broad genetic analyses are necessary for diagnosis of CMT disease, including so far unidentified mutations among the Japanese populations.

(*Clin Neurol*, 45 : 221—225, 2005)

**Key words :** Charcot-Marie-Tooth disease, autosomal recessive, demyelination, *Periaxin*, gene analysis

## 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis : AJFNHE) の位置づけ

亀井 聡

**要旨：**自験例を含むAJFNHEの臨床像を概説した。病巣分布把握には、SPECT・3D-SSP分析が有用であり、前頭葉・側頭葉・頭頂葉におよぶ広範な病巣が示唆された。自施設での一連の急性脳炎の検討から、本症は単純ヘルペス脳炎、本症以外の非ヘルペス性脳炎とは異なった特徴を有する一群であることを示した。本症の長期予後は発症1年以後も改善を呈し、長期予後は良好であった。本症の病因・病態の検討から、髄液中IL-6の高値を認め、抗グルタメート受容体抗体を高頻度に検出した。本症の位置づけは、ウイルス感染とそれを契機とした宿主側の自己免疫的な機序が関与し、さらに炎症性サイトカインによる機能障害も加わった、非ヘルペス性広範性脳炎・脳症であると考へた。

(Neuroinfection, 10 : 62—68, 2005)

**Key words：**AJFNHE, 若年女性, 非ヘルペス性脳炎, 広範性脳炎

### はじめに

1997年に西村らは、若年女性に起こり、強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰が比較的良好な5症例を報告<sup>1)</sup>した。その後、このような若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎, Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis (以下, AJFNHEと略す)が注目され、同様の症例報告が集積<sup>2)</sup>されてきている。本稿では、このAJFNHEについて、①自験例の提示、②自験11例の臨床像の検討、③本症と他の脳炎との臨床像の比較、④本症の病因・病態の検討について述べ、①～④の結果を基にした⑤本症の位置づけについて概説する。

### 自験例の提示

研究の発端となった1例を提示する。18歳の女性。平成5年1月3日から頭痛、1月5日から37℃台の発熱を認めた。1月18日には、「頭の中がパニックをおこして混乱している」、「自分が小さくなっていく」などの異常言動、さらに衣服を脱いで裸になるなど異常行動がみられ、1月19日に当院の精神科に入院した。入院時、38℃の発熱を認め、その後、意識障害が出現し、1月21日に脳炎の疑いで神経内科に

転科となった。既往歴・家族歴に特記事項はない。転科時、一般身体所見では38.5℃の発熱以外に異常はなかった。神経学的には、意識は閉眼で痛み刺激に反応なく、Japan Coma Scaleで300の深昏睡であった。脳神経系では、瞳孔は両側3.5mmの正円、対光反射は正常、眼底所見は正常であったが、眼球運動では自発運動がなく、人形の眼試験にて、両眼の軽度の外転制限を認めた。深部腱反射は全般的に亢進し、両側のTrömner, Hoffmann, Babinski, およびChaddock反射はいずれも陽性であった。筋トーンスは、四肢で軽度の痙縮を呈していた。この時点では、不随意運動や痙攣は認めなかった。また、髄膜刺激症候も陰性であった。転科時の所見では、尿一般に異常なく、血算にて、軽度の白血球増多(15,900/ml: 顆粒球88.4%, 単球4.6%, リンパ球7.0%)を認めた。肝機能は、軽度のLDHの高値(499 IU/l)以外異常なく、腎機能も正常であった。CK, 血中アンモニア, 抗核・抗DNA抗体,  $\beta$ -Dグルカン, 甲状腺機能, ビタミンB1, 葉酸, 乳酸, ピルビン酸, ACEはいずれも正常であった。髄液検査では、初圧の高値(300mmCSF)と単核球優位の89/ $\mu$ lの細胞増多以外異常はなかった。単純ヘルペスウイルスは、nested PCR, 化学発光法, EIAいずれも陰性で、ウイルス分離もされなかった。脳波では周期性同期性放電を認めた。転科時の頭部

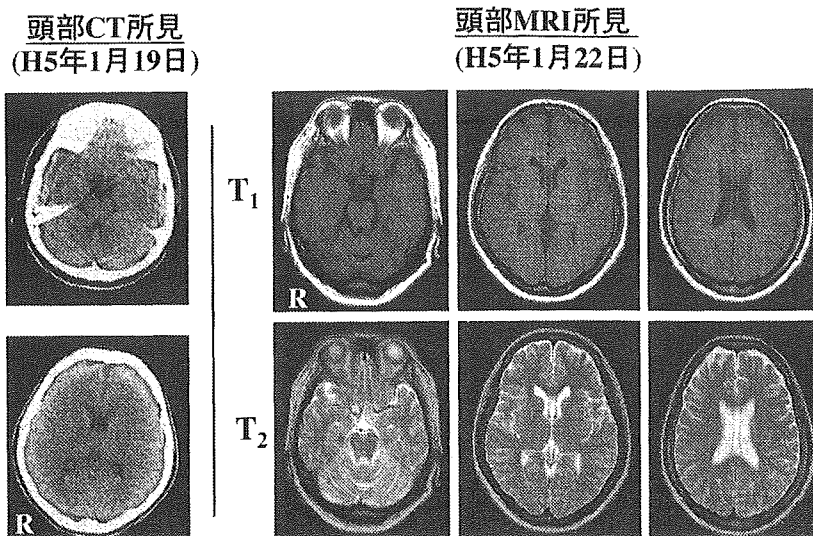


図1 自験AJFNHE第1例の頭部CTおよびMRI所見  
CTおよびMRIにて、明らかな異常信号域は認めていない。

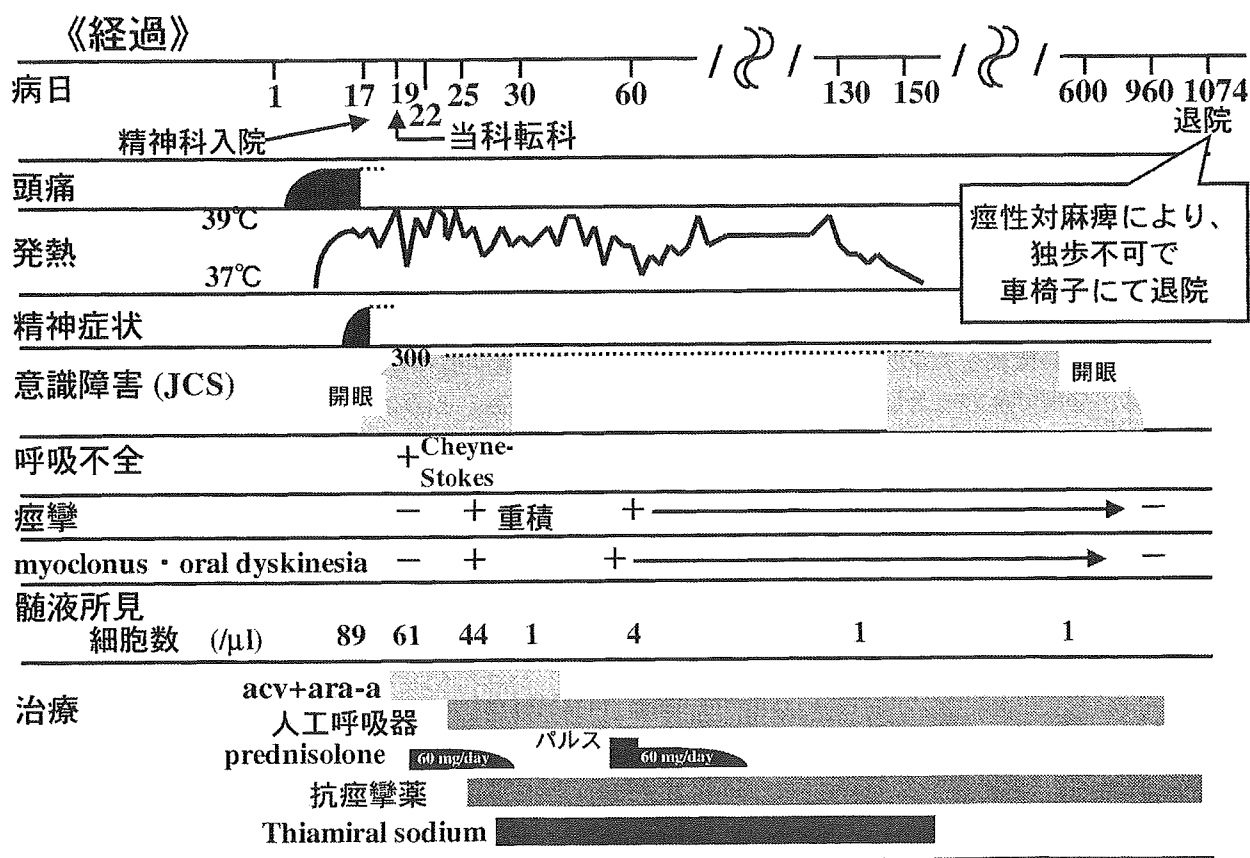


図2 入院後の経過図

CTと頭部MRIを図1に示す。いずれも明らかな異常を認めていなかった。入院後の経過を図2に示す。神経内科に転科時点では、深昏睡であった。翌日から呼吸不整を呈し、発症22病日には人工呼吸器装着となった。発症25病日から痙攣、不随意運動が

出現、30病日には重積となりサイアミラールでコントロールとなった。治療は、入院時から抗ウイルス薬、パルス療法を含む副腎皮質ステロイドを使用するも軽快を認めなかった。その後、130病日頃より解熱傾向を認め、サイアミラールをきいても痙攣

が頻発せず、150病日で離脱できた。しかし、この時点では意識の改善は認めなかった。意識障害の改善は、600病日より開眼を確認し、その後徐々に軽快を示して、960病日に人工呼吸器から離脱できた。発症1074病日に痙性対麻痺を残し、独歩不可で、車椅子にて退院となった。退院後の経過は、発症から4年の時点で、下肢の筋力はほぼ回復していたが、両下肢痙縮は高度で、何とか独歩可能であったが、階段の昇降は不可であった。しかし、5年後には痙縮は中等度となり、平地歩行はほぼ安定歩行となった。だが、この時点では階段はまだ家人の介助が必要であった。さらに、発症から7年後になると痙縮は軽度となり、階段の昇降は手すりにて可能となり、一人住まいをし、公務員試験に合格し、現在もバスにて通勤している。

### 自験11例の臨床像の検討

経験した自験11例の臨床像のまとめを表1に示す。発症年齢は、平均で24歳、全例女性であった。初発症状として、発熱と精神症状は全例で認め、急性期は、いずれも急速に意識障害の悪化・重篤な痙攣を認めた。痙攣に対する治療以前に、意識障害が高度となった症例や呼吸不全を呈した症例は、前述の症例の如く存在し、各々、7例、4例であった。人工呼吸器装着は9例であった。経過中、不随意運動は全例で、錐体路徴候も7例で認めた。MRIによる病巣検出は、全例で極めて乏しかった。この点から、最近、SPECT、特に3 dimension-Stereotactic Surface Projections (3D-SSP) による解析を行い、施行2例にて、両側前頭・側頭・頭頂部に広範な血流低下域を検出した。一方、治療効果は、抗ウイルス薬・ステロイドなどに抵抗性を示し、神経症候の

継続的な改善は1例もなく、全例遷延化していた。しかし、長期的な予後は良好であった。自験SPECT・3D-SSP施行例のMRI・SPECT所見を図3に示す。MRIは正常であったが、SPECT・3D-SSP解析では、前頭・側頭部さらに頭頂部に広がる広範な血流低下域が検出された。以上より、本症の病巣検出にはSPECT、特に3D-SSPによる分析が有用であると考えた。さらに、本年の学会にて、飯塚らは、本症の病巣検出にPETを用い、前頭葉から側頭葉におよぶ広範な病巣を検出し、我々と同様に本症を辺縁系に限局した脳炎でなく、広範性脳炎であるとの所見<sup>3)</sup>を呈示しており、我々の結果と合致していた。

### 本症と他の脳炎との臨床像の比較

従来、本症の報告はいずれも症例報告であり、若年女性の重篤な脳炎例を選択しているだけとの指摘もあった。この点から、本症の独立性を検討するために、AJFNHEと他の脳炎との臨床像の比較し報告<sup>4)</sup>した。対象は1980～2001年までの急性脳炎89例で、従来、本症の特徴とされる「急性期極めて重篤で1カ月以上遷延化するも、最終的に転帰良好であった症例で、抗体価およびPCRによりHSVEでないと確認された症例」で選択し、この群を「非HSVE—基準合致群」とし、基準を満たさないのを「非HSVE—基準非合致群」とし、単純ヘルペス脳炎(HSVE)との3群にて、臨床像を比較した。なお、例数は「非HSVE—基準合致群」7例、「非HSVE—基準非合致群」54例、およびHSVE 28例であった。その結果のまとめを表2に示す。性、年齢を基準にしないで選択した場合でも、「非HSVE—基準合致群」は他の2群に比較し有意に若年女性

表1 AJFNHE自験11例の臨床像のまとめ

- |  |
|--|
| (1) 年齢：平均24.4歳 (17～37歳)。   |
| (2) 性別：全例女性。   |
| (3) 初発症状：発熱と精神症状は全例で認める。   |
| (4) 急性期の症状：急速に意識障害の悪化・重篤な痙攣を呈する。   |
| (5) 痙攣に対する治療以前に、<br>意識障害が高度となった症例：7例<br>呼吸不全を呈した症例：4例  |
| (6) 人工呼吸器による管理を要した症例：9例。   |
| (7) 経過中の症候：<br>◆ oral dyskinesia などの不随意運動は全例で認める。<br>◆ 錐体路徴候も7例で認める。                                     |
| (8) 頭部MRIによる病巣検出：全例で極めて乏しい。  |
| (9) SPECT、特に3 dimension-Stereotactic Surface Projections (3D-SSP) 解析：<br>施行2例にて、両側前頭・側頭・頭頂部に広範な血流低下域を検出。 |
| (10) 治療効果：抗ウイルス薬・副腎皮質ステロイドなどの治療に抵抗性を示し、遷延化する。  |
| (11) 長期予後：全例良好。  |

3D-SSP(Stereotactic Surface Projections)解析

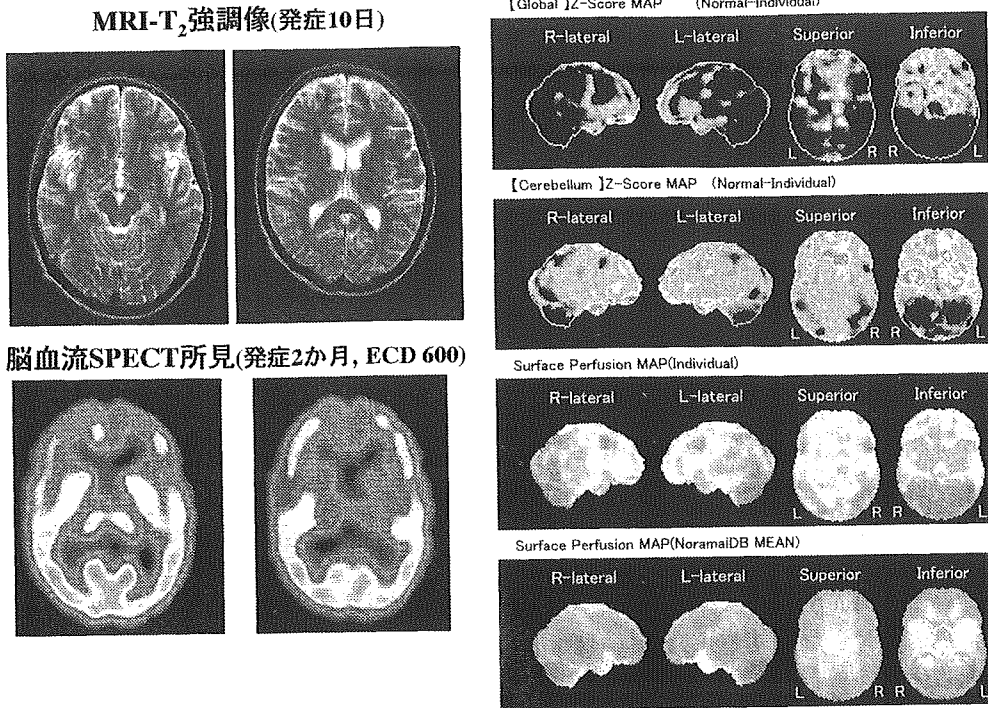


図3 SPECT・3D-SSP (3 dimension- Stereotactic Surface Projections) 施行例の所見  
 自験症例8のMRIとSPECT所見である。左上段のMRI-T2強調像では明らかな異常信号域を検出していない。しかし、脳血流SPECTでは左下段の通常の視察的評価でも両側前頭・側頭部を中心に血流の低下を認めた。右側に、3 dimension- Stereotactic Surface Projections (3D-SSP) 解析を示した。最上段の全脳を基準にしたZスコア、つまり性・年齢を合致させた正常者と患者の値の差にて、前頭・側頭部さらに頭頂部に広がる赤・黄色・緑で示される正常の平均より2標準偏差以上の広範な血流低下域が検出された。さらに、上から3段目の患者 surface perfusion MAPでも、4段目の性・年齢をあわせた正常者のデータベースと比較し、両側前頭・側頭葉から頭頂部に緑から黄色で検出される広範な低下域を確認できた。

表2 自施設の急性脳炎89例(1980~2001年)の臨床像の検討

	非 HSVE		④ HSVE * (28例)	検定結果
	① 基準**合致群 (7例)	② 基準非合致群 (54例)		
発症年齢 (M ± SD : 歳)	22 ± 4	41 ± 16	46 ± 19	① < ②③ (p < 0.01) #
女性の頻度 (%)	100	35	39	① > ②③ (p < 0.01) ##
精神症状の初発 (%)	100	35	39	
痙攣を呈した頻度 (%)	100	17	21	
oral dyskinesia を呈した頻度 (%)	100	9	11	
Japan Coma Scale にて3桁を呈した頻度 (%)	86 ***	9	46	① > ②③ (p < 0.05) ##

註: \* HSVE = 単純ヘルペス脳炎, \*\* 基準 = 急性期極めて重篤で1カ月以上遷延化するも、最終的に転帰良好であった症例で、抗体価およびPCRによりHSVEでないことが確認された症例, \*\*\* = 全身麻酔で意識障害の程度が評価できなかった1例を除く, # = Mann-Whitney U test, ## = Fisher's probability test

に多かった。また、精神症状の初発、痙攣、oral dyskinesia, JCSで3桁を呈した頻度は、いずれも、HSVEや本症以外の非ヘルペス性脳炎に比較して、本症で有意に多かった。

本症の病態・病因についての検討

本症の病態・病因について、自験例を対象に現在までおこなった検討項目は、①女性ホルモンを含む各種ホルモンの測定、②ウイルス学的検討、③脱髄のマーカーの測定、④髄液中サイトカインの動態、



⑤抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体の測定, ⑥抗カリウムチャネル (VGKC) 抗体の測定, および⑦血中・髄液中のカテコールアミン・セロトニン・GABA濃度の測定の7項目である. その詳細は別著<sup>17)</sup>に記載されているので参照して頂きたい. 本稿では, 異常を認めた④髄液中サイトカインの動態と⑤抗GluR抗体の測定についての概略を紹介する.

#### ④髄液中サイトカインの動態

髄液中サイトカインの測定は, 7例の継時的な髄液にて施行した. 結果は, IL-1 $\beta$ とIL-2は全検体検出感度以下であったが, IL-6は全検体で軽度の高値を認めた. また, IL-10は1例で軽度高値, その他は検出感度以下を呈し, IFN- $\gamma$ は全検体検出感度以下, TNF- $\alpha$ は2例の初回髄液で軽度高値以外は検出感度以下であった. さらに比較対照とした, 楠原・庄司らの非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (Non-Herpetic acute limbic encephalitis; NHALE)<sup>5)6)</sup> 3例とHSVE2例も併せ検討した. NHALEでは同様にIL-6の高値を認め, HSVEではIFN- $\gamma$ とIL-6が高値であった. 以上より, 本症の病態には, 軽度ながら炎症性サイトカインの誘導が想定された. また, HSVEでみられるようなウイルス感染に基づくインターフェロンの産生は確認されなかった.

#### ⑤抗GluR抗体の測定

GluRは中枢神経系の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている分子で, Rasmussen脳炎にて抗GluR抗体が高頻度に検出されることが知られている<sup>7)8)</sup>. 自験AJFNHE 7例の継時的な髄液にて, GluR $\epsilon$ 2, GluR $\delta$ 2抗体を測定した. 測定は, 既報の方法<sup>9)</sup>にて,  $\epsilon$ 2,  $\delta$ 2を遺伝子組換えによりNIH3T3細胞内にて合成させ, そのホモジネートを抗原として抗体を定性的に判定した. 結果は, AJFNHE 7例中6例にて抗GluR $\epsilon$ 2抗体を, 7例中5例で抗GluR $\delta$ 2抗体を検出した. 比較対照とした, NHALE 1例と風疹後脳炎 1例では陰性であったが, HSVE 2例にて, 両例とも抗GluR $\epsilon$ 2抗体を検出した.

以上の結果より, AJFNHEの病態に, 抗GluR抗体が自己抗体として関与している可能性が示唆されたと考えた. しかし, HSVEでも抗GluR抗体が自己抗体としてその病態に関与している可能性も併せ考えられた. この抗GluR抗体の測定結果から, 他の脳炎でも同様な所見が得られる可能性もあり, この抗体の存在は, 本症に比較的特異的といえるのか否かについては, 今後の症例の集積が望まれる. この抗体の存在が, 脳炎の病態の一面をみている可能性も考慮に入れて, 今後の検討を進める必要がある

と考えている.

### 本症の位置づけ

我々は, 先に述べたように, 本症と他の脳炎との比較結果から, 本症はHSVE, 本症以外の非ヘルペス性脳炎とは異なった特徴を有する一群であると確認し, 自験例が全例若年女性例であったことから若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎, Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis, AJFNHE, と呼ぶことを提唱した. 楠原・庄司らが提唱したNHALEについては, 辺縁系に限局する脳炎で, MRIにて病巣確認が容易で, 遷延経過を示すことなく軽快する. 一方, AJFNHEはMRIにて病巣検出は乏しく, 先に述べたSPECT-3D-SSP所見より, 限局性ではなく広範性病巣が示唆され, 急性期極めて重篤で遷延経過を示すが, 長期にみると比較的予後良好な疾患と位置づけられ, NHALEとは異なる臨床像を呈する. 昨年, 湯浅らは本症の臨床像は辺縁系症状として説明しうると考え, 楠原・庄司らのNHALEを非ヘルペス性・非傍腫瘍性急性可逆性辺縁系脳炎—MR陽性 (Non-herpetic non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis-MR positive; NHNP-ARLE/MR (P)), 本症を急性可逆性辺縁系脳炎—MR陰性 (Non-herpetic non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis-MR negative; NHNP-ARLE/MR (N))として呼ぶことを提唱<sup>9)</sup>した. さらに, 本年のシンポジウムでは, 本症を自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody mediated acute reversible limbic encephalitis; AMED-ARLE)と改名している<sup>10)</sup>. 名称は逐次変遷してきているが, 本症をNHALEと区別していることは我々と共通している.

本症が注目される発端となった, 教室の西村の報告<sup>11)</sup>以前の精神症状で初発した急性脳炎についての報告をみると, Sobinらは, Mount Sinaiにて1949~1964年に精神症状で初発した急性脳炎10例を報告<sup>11)</sup>し, 9例が女性, うち8例が16~29歳であったと指摘している. また, Braininらは, Wien大学にて1974~1980年に精神症状で初発した急性脳炎49例を報告<sup>12)</sup>し, 38例が女性であったと記載している. さらに, 本邦で1984~1996年に精神症状で初発し, 無菌性かつウイルスの同定できなかった急性脳炎例は精神科を中心に10例報告<sup>13)~16)</sup>あるが, すべて女性, 13歳~34歳であり, 多彩な精神症状に続き, 意識障害と痙攣重積にて遷延化するが, 転帰

## 本症の病態仮説

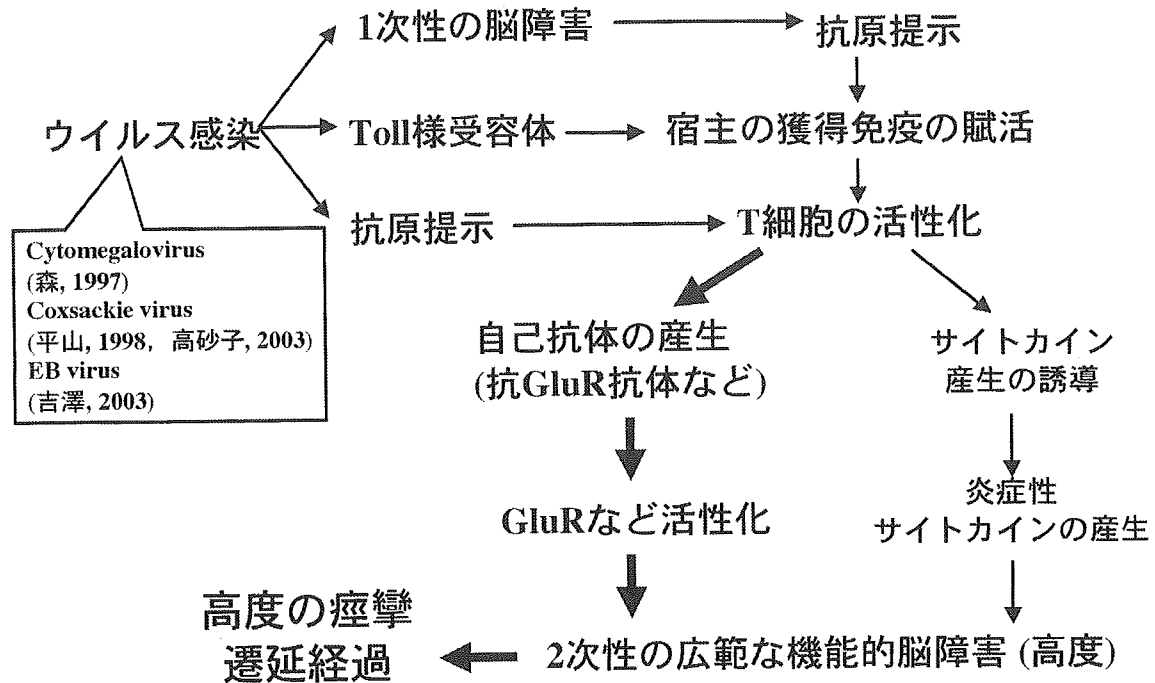


図4 AJFNHEの病態仮説

良好と記載されている。以上より、本症は1997年以前から存在し、かつ本邦のみではなく、欧米でもこのような疾患が存在すると考えられる。

AJFNHEは、現在の十分な全身管理などにより救命し得るが、以前の医療水準では死亡していた可能性が高いと考えられる。この点から過去の脳炎の剖検例の報告を検討すると、Iizukaが1965年にacute diffuse lymphocytic encephalitis (ADLE)として報告<sup>19)</sup>された症例が、AJFNHEの臨床的特徴に極めて類似している。ADLEの病理学的特徴は、臨床的に極めて重篤であるにも拘わらず、脳の病理学的変化は比較的軽度であること、両側の前頭・側頭・頭頂葉・視床・基底核・海馬から、時には脳幹におよぶ広範な血管周囲のリンパ球浸潤を認めること、グリアの増生は多くは軽度であり、小血管周囲の脱髄は伴っておらず、神経細胞は保たれているとまとめられる。この所見から、急性散在性脳脊髄炎のような脱髄を伴っていないことは、AJFNHEの多くの症例が画像上あきらかな異常所見を示していないことと合致するし、神経細胞が保たれるとの所見は、長期予後が良好との経過と合致する。また、ADLEの病巣分布は自験AJFNHEのSPECT-3DSSPによる異常分布と極めて類似しているといえる。

先に述べた、本症についての検討を踏まえ、現在

我々が考えている病態仮説を図4に示す。本症の発端は、やはりウイルス感染が契機となっていると考えている。過去の症例でサイトメガロやコクサッキー、EBウイルスの関与が示唆された報告がある<sup>20)</sup>ことは、例え自験例で確認できないからといって考慮からはずすべきでない我々は考える。ただ、特定のウイルスではなく、不特定、あるいはいくつかのウイルス感染が契機として発症してくると考えている。ウイルス感染すると、ウイルス自体による1次性の脳障害が起きてくると想定される。一方、自然免疫でToll様受容体に作用し、さらにシグナル伝達を受け宿主の獲得免疫が賦活され、その結果としてT細胞が活性化するが、この段階で、ウイルス自体か初期の脳障害かが抗原提示となり、抗GluR抗体などの自己抗体が産生されていると想定される。この自己抗体がGluRなどを活性化させ、2次性の広範な高度の機能的脳障害を惹起し、その結果として高度の痙攣や遷延経過を呈してくると我々は考えている。一方、T細胞の活性化からサイトカインが誘導され、細胞障害性にこの機能障害をさらに助長していると考えている。

最後に本研究は、日本大学医学部内科学講座 神経内科学部門 教授 水谷智彦、前教授 高須俊明、および 西村敏樹、三木健司、塩田宏嗣、石川晴美、東郷将希、森田昭彦 その他 医局員各位、さらに国立静岡てんかん・神経

医療センター臨床研究部長・小児科 高橋幸利, 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座 講師 本村政勝との共同研究である。

また, 本研究の一部は, 文部科学省私立大学学術研究高度化推進事業産学連携推進事業の補助を受けて行った。

#### 文 献

- 1) 西村敏樹, 三木健司, 小川克彦, ほか: 無菌性非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態。—若年女性に起こり, 強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰比較的良好な1群について—。Neuroinfection 2 : 74—76, 1997.
- 2) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis : AJFNHE)。神経研究の進歩 48 : 827—836, 2004.
- 3) 飯塚高浩, 井出俊光, 井進太郎, ほか: 精神症状で発症し, 意識障害, 異常運動が遷延した難治性脳炎の一例 (その2) —PET及びIMP-SPECTによる検討— (会)。Neuroinfection 9 : 50, 2004.
- 4) 亀井 聡, 東郷将希, 三木健司, ほか: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の臨床像の検討。神経内科 59 : 173—178, 2003.
- 5) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について。臨床神経 34 : 1083—1088, 1994.
- 6) 庄司紘史, 浅岡京子, 山本寛子, ほか: 非ヘルペス急性辺縁系脳炎。神経内科 59 : 9—13, 2003.
- 7) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al : Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. Science 265 : 648—651, 1994.
- 8) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al : Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 61 : 891—896, 2003.
- 9) 湯浅龍彦: 辺縁系脳炎の新しい枠組み。神経内科 59 : 1—4, 2003.
- 10) 湯浅龍彦, 根本英明, 高橋幸利: 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎—autoantibody mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE) — (会)。Neuroinfection 9 : 26, 2004.
- 11) Sobin A, Ozer MN : Mental disorders in acute encephalitis. J Mt Saini Hosp 33 : 73—82, 1966.
- 12) Brainin M, Presslich O, Eichberger G, et al : Akute virale Enzephalitis mit primär psychotischer Symptomatik-Diagnose, Verlauf und Prognose. Fortschr Neurol Psychiat 50 : 387—395, 1982.
- 13) 古塚大介, 洪 教必, 切池信夫, ほか: 幻覚, 妄想が病初期に出現した予後良好な脳炎 (会)。九州神経精神医学 33 : 458, 1987.
- 14) 小林克治, 武内 徹, 福谷裕賢, ほか: 精神病様症状で発症した急性脳炎の5例。臨床精神医学 17 : 1837—1844, 1988.
- 15) 井谷隆典, 志波 充, 東 雄司: 多彩な精神症状を主症状とした非定型脳炎の一例 (会)。九州神経精神医学 34 : 347, 1988.
- 16) 金上 功, 寺尾 岳, 谷 幸夫, ほか: 多彩な精神症状を呈し, 予後良好であった脳炎の1例 (会)。九州神経精神医学 36 : 57, 1990.
- 17) 貴志英生, 伊崎公德, 谷 一彦, ほか: 幻覚妄想で発症しICU管理で回復した脳炎の1症例 (会)。精神神経学雑誌 95 : 471, 1993.
- 18) 米良誠剛, 三山吉夫, 矢澤省吾, ほか: 多彩な精神症状を呈しウイルス脳炎後遺症が考えられた一例。九州神経精神医学 40 : 61—67, 1994.
- 19) Iizuka R : Beitrag zur akuten diffusen lymphocytären Meningoencephalitis und Encephalopathie. Arch Psychiat Nervenkr 206 : 705—717, 1965.

# 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

亀井 聡

## ■ はじめに

辺縁系脳炎 limbic encephalitis (LE) の病因として、単純ヘルペス脳炎 herpes simplex virus encephalitis (HSVE)、傍腫瘍性症候群としての辺縁系脳炎、および全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus (SLE) や Sjög-

図 1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) 自験 2 症例の急性期頭部 MRI 所見

症例 1 は、拡散強調画像、FLAIR 画像ともに両側の海馬・扁桃体に限局した高信号域を認めた。また、症例 2 でも同様に両側海馬・扁桃体に高信号域を認めた。なお、症例 2 では FLAIR 画像で両側の大脳基底核にも高信号域を認めたが、拡散強調画像では認めなかった。

ren 症候群など自己免疫疾患に合併する LE が知られている。本稿のテーマである、「非ヘルペス性急性辺縁系脳炎」は、文字通りに理解すれば、HSVE 以外の病因による LE が全て含まれる。しかし、1994 年、楠原・庄司らは、免疫不全がなく、かつ悪性腫瘍の合併がない患者で、髄液を用いた PCR 法による単純ヘルペスウイルス (HSV)-DNA の検出および髄液の高感度の HSV 抗体価がいずれも陰性で HSV 感染が否定的で、頭部 MRI により辺縁系に病巣を検出し得た、比較的予後が良好な急性脳炎例をまとめて示し、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 non-herpetic acute limbic encephalitis (NHAE) という名称を提唱して、一つの疾患単位である可能性を指摘<sup>1,2)</sup>し、注目されてきている。本稿では、① 楠原・庄司らが提唱する辺縁系に限局する「非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE)」について最初に概説し、その後には本症と鑑別すべき辺縁系脳炎として、② 傍腫瘍性辺縁系脳炎と、③ 自己免疫疾患に伴う辺縁系脳炎、さらに広範性脳炎であるがしばしば鑑別上問題となる、④ 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 acute juvenile female non-herpetic encephalitis (AJFNHE) について概略を述べる。

## ■ 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE)

現在まで、NHAE は類似症例を含め、約 50 例が集積されている<sup>2)</sup>。本症の発症年齢は、20~30 歳代の若年に多いが、60~70 歳代の高齢者でも報告されている<sup>2)</sup>。症候的には、発熱のほか、近時記憶障害・健忘などの記憶障害を主徴とし、これに痙攣・精神症状・軽度の意識障害などを伴っている。頭部 MRI では両側の辺縁系に病巣を検出する<sup>2)</sup>。具体例として、自験 NHAE 2 症例の MRI 所見を図 1 に示す。急性期の髄液所見は、軽度のリンパ球優位の細胞増多と蛋白濃度の増加を認める。HSV については、髄液を用いた PCR および enzyme immunosorbent assay (EIA) にて陰性であり、その他のヘルペス系ウイルスについても検出されない。悪性腫瘍の合併はなく、傍腫瘍性症候群は

かめい さとし 日本大学助教授/内科学講座神経内科部門

