

図4 インフルエンザ脳症の治療法(研究会試案)

出を試み、定性的PCR法、real-time PCR法いずれの方法を用いても、HHV-6、HHV-7 DNAともに検出されなかった。これらのことはインフルエンザ脳症において、両ウイルスの関与の可能性が低いことを示している<sup>13)</sup>。

## 6. 治療法

2000/2001年シーズンに先立ち、インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会が別途組織され、本症の重症例の特殊治療試案が作られ、全国的な治療法の確立のための多施設共同研究が進行している。特に2002年、サイトカイン産生の異常や、急速に進行するアポトーシスなどの病態が明らかになり、これらをふまえて、新たにシクロスポリン療法を加えた治療試案改訂版が全国3,500の病院に配布され、普及が進んだ(図4)。本症の致命率30%が約15%(昨シーズンは10%)に低下したことは、一部のNSAIDsの禁止、およびこの重症例の治療法試案の普及が関連している可能性がある。まだ各治療法の最終的な治療効果の評価には至っていないが、2003/2004年シーズンを含めて、現在、解析が進んでおり、診療ガイドラインとして、まとめられる予定である。

## 7. ゲノム解析

インフルエンザに罹患したすべての個体が脳

症を生じるわけではないこと、必ずしもウイルスに対して抵抗力の弱い者が発症するわけではなくむしろ免疫学的に活発な健康小児に多く発症していること、我が国に報告が多いことなど、インフルエンザ脳症の発症病理については、そこに遺伝的素因の関与が示唆されている。著者らは、インフルエンザに罹患した患者より急性期、回復期の血液を採取しRNA抽出、cRNA合成後、Agilent, Human 1A Oligo Microarrayを用い、約18,500の遺伝子発現を比較した。図5にDNA Microarray Scannerで読みとった各遺伝子の発現強度を示した。横軸は急性期の発現を、縦軸は回復期の発現強度を表している。急性期に3倍以上の発現増加が認められた遺伝子は209存在し、逆に急性期に発現低下していた遺伝子が154あった。現在この詳細を検討中である<sup>3)</sup>。また、研究班では東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターとの共同研究で、SNPsを用いたcoding領域のfull genomeの解析を進めている(図6)。本症は複数の遺伝子多型が相互に関連しながら、病態が形成されると考えられる。この異常部位の機能解析に基づき、ハイリスクの同定のため診断キットを作成し、発症前診断とそれによる本症の完全な予防を目指したい。

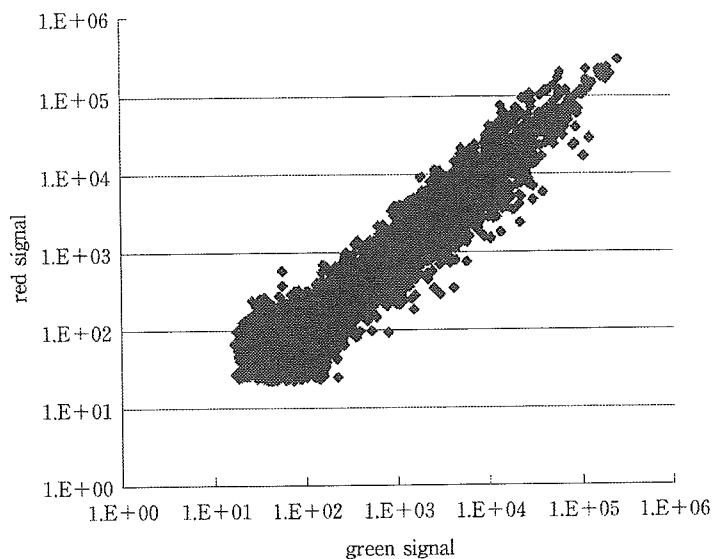
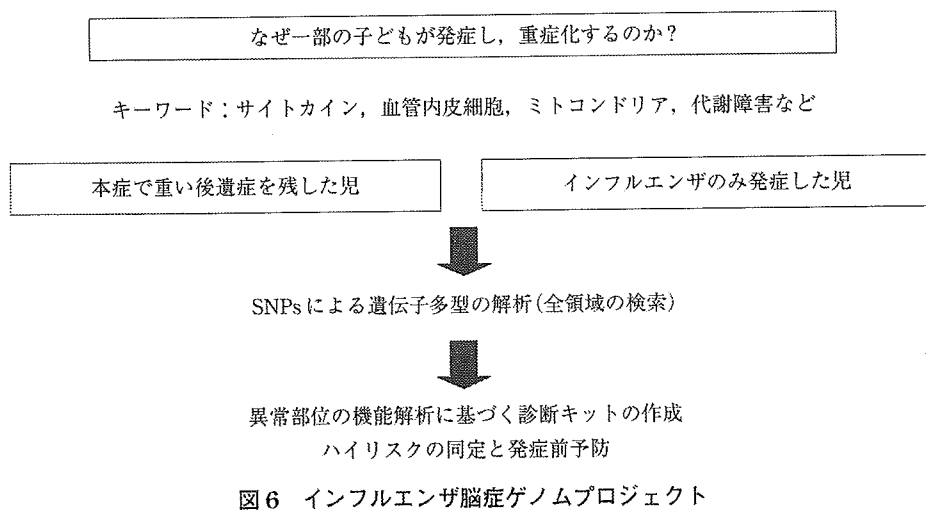


図5 マイクロアレイ法によるインフルエンザ患者末梢血の網羅的遺伝子発現



■ 文 献

- 1) Morishima T, et al: Encephalitis and encephalopathy cases associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 35: 512-517, 2002.
- 2) Kasai T, et al: Encephalopathy associated with influenza epidemics. Lancet 355: 1558, 2000.
- 3) 厚生労働省「インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療および予防方法の確立に関する研究」平成15年度報告書(主任研究者森島恒雄), 2004.
- 4) Mizuguchi M, Takashima S: Imaging and pathology in pediatric neurological disorders. Neuropathology 22(2): 85-89, 2002.
- 5) Ito Y, et al: Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza virus-associated encephalopathy. J Med Virol 58: 420-425, 1999.
- 6) Ichiyama T, et al: Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis fac-

- tor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 35(1): 59-61, 2003.
- 7) Kawada J, et al: Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J Infect Dis* 188: 690-698, 2003.
  - 8) Ichiyama T, et al: Analysis of cytokine levels and NF-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza-associated encephalopathy. *Cytokine* 27: 31-37, 2004.
  - 9) Kawashima H, et al: NOx (nitrite/nitrate) in cerebral spinal fluids obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. *Neuropediatrics* 34: 137-140, 2003.
  - 10) Kawashima H, et al: High concentration of serum NOx (nitrite/nitrate) obtained from patients with influenza virus-associated encephalopathy. *Pediatr International* 44(6): 705-707, 2002.
  - 11) 布井博幸ほか: インフルエンザ感染症における重症度判定のためのマーカーの検討. *小児感染免疫* 13: 225-232, 2001.
  - 12) Nakai Y, et al: Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy. *Acta Neuropathol* 105(3): 233-239, 2003.
  - 13) Kawada J, et al: Absence of associations between influenza-associated encephalopathy and human herpesvirus 6 or human herpesvirus 7. *Pediatr Infect Dis J* 22: 115-119, 2003.

## 症例

ステロイドパルス療法が奏効した  
非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例\*

須藤 哲\*\* 村田 哲人\*\* 村山 順一\*\* 大森 晶夫\*\*  
中川 広人\*\*\*\* 米田 誠\*\*\*\* 栗山 勝\*\*\*\* 和田 有司\*\*

**Key Words:** non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE), limbic system, steroid pulse therapy, autoimmune, magnetic resonance imaging

## はじめに

辺縁系脳炎は、記憶力障害、失見当識、けいれんなどの症状がみられ、頭部MRI上の病変が側頭葉内側、海馬・扁桃体にほぼ限局した症候群として報告されてきた<sup>1)</sup>。その原因により、①傍腫瘍性辺縁系脳炎、②ウイルス感染による辺縁系脳炎、③自己免疫疾患に合併する辺縁系脳炎に分類されるが、精力的な検索によっても原因が特定できないものも散見される<sup>2)</sup>。今回、けいれん重積状態を初発症状とした非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE)の1症例を経験し、記憶力低下や失見当識に対してステロイドパルス療法が奏効したので、治療経過も併せて報告する。

## 症 例

患者: 55歳, 男性, 右手利き。  
主訴: 記憶力障害, 失見当識。  
家族歴: 特記すべきことはない。  
既往歴: 47歳時, 交通事故により頭蓋骨陥没

骨折で左側頭部と後頭部の手術を受けている。けいれんの既往はない。

現病歴: X年9月5日, 仕事で座っている際に, 右半身の伸展強直に続いて全般性間代性けいれんを呈した。椅子から転倒して呼びかけにも反応しないため, 近医へ救急搬送され入院となった。けいれん重積状態の後, 意識障害(Japan Coma Scale 3), 右方共同偏視, 右軽度片麻痺, 38.5℃の発熱があった。脳波では, 左側頭葉から始まり全般化する3~4 Hzの律動波を認めた。血液検査では, 白血球上昇(11,200/mm<sup>3</sup>)と軽度肝機能障害(AST 123mg/dl, ALT 85mg/dl, LDH 279 mg/dl)を認めたが, CRP 0.05mg/dl以下, 電解質は正常であった。第2病日には, CPK 23,940 IU/dlと異常高値を示したが, その後正常化した。髄液検査は, 初圧260mmH<sub>2</sub>O, 細胞数0/mm<sup>3</sup>で, ヘルペスウイルスPCR法は陰性。ヘルペスウイルスを含む各種ウイルス抗体価に有意な上昇はなかった。同日の頭部CT, MRIでは異常はみられなかった(図1-A, B)。フェニトイン急速飽和療法後, アシクロビル, セフトリアクソン, フ

\* Successful steroid-pulse-therapy for a case of non-herpetic acute limbic encephalitis.

\*\* Satoru SUDO, M.D., Tetsuhito MURATA, M.D., Ph.D., Jyunichi MURAYAMA, M.D., Yuji WADA, M.D., Ph.D., \*\*\*\*Hiroto NAKAGAWA, M.D., Ph.D., \*\*\*\*Makoto YONEDA, M.D., Ph.D. & \*\*\*\*Masaru KURIYAMA, M.D., Ph.D.: 福井大学医学部精神医学講座, \*\*\*\*第二内科(〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月23-3); Department of Neuropsychiatry and \*\*\*\*Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui 910-1193, Japan.

\*\*\* Masao OMORI, M.D., Ph.D.: 福井県立大学看護福祉学部社会福祉学科; Department of Nursing and Welfare, Fukui Prefectural University, Fukui, Japan.

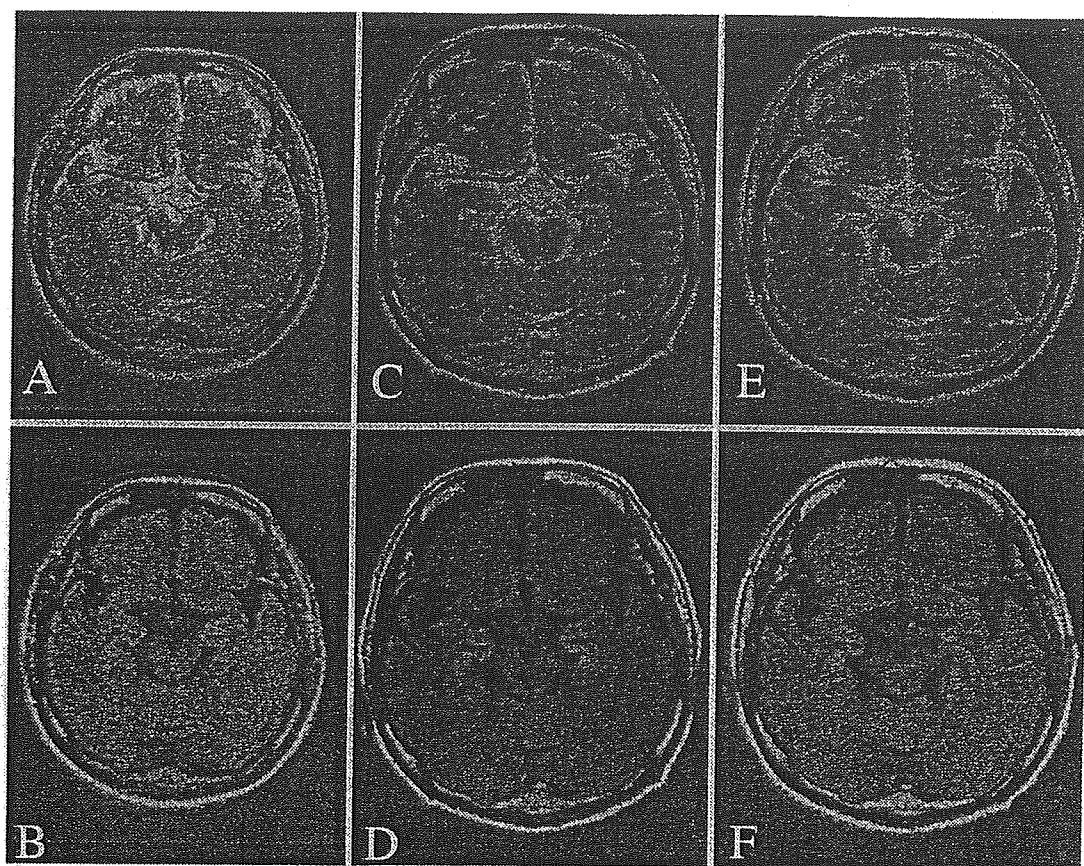


図1 頭部MRI画像の経時的变化(上段はT2強調画像, 下段はFLAIR画像)

A, Bは発症当日. とくに異常は認められない. C, Dは第26病日. 両側扁桃体・海馬に局限した高信号域が左右対称性に認められる. E, Fは第82病日. 両側側頭葉内側の病変部は萎縮性変化を呈しているが, 高信号域は淡明化している.

ルスルチアミンを7日間点滴静注したところ, 意識は次第に回復した. 第5病日には歩行や食事も可能となり, 麻痺も軽快したが, 高度の記憶力障害や失見当識は残存していた. 9月21日に退院し, 家族の付き添いで出社するも, 仕事はまったくできず, 自宅のトイレの場所もわからないなど, 常に家族が目を見せない状態が続いた. これらのため9月26日当科に紹介となり, 医療保護入院となった.

当院入院時現症: 体温36.4℃, 血圧100/52 mmHg, 脈拍76/分. 胸腹部に異常なく, リンパ節腫脹や皮疹もなかった. 神経学的所見では, 意識レベルは清明であったが, 「ここはゴルフ場」と述べるなど, 場所や時間に対する見当識障害が著明であった. 近時記憶も著しく障害されており, また, 約8年前までの逆行性健忘を認め

た. 失行, 失語, 失認はなく, 脳神経領域, 運動系, 感覚系, 協調運動にも異常は認めなかった.

検査所見: 白血球5,000/mm<sup>3</sup>, CRP 0.04mg/dl, 他の血算, 生化学検査に異常はみられなかった. 甲状腺機能は正常. 抗サイログロブリン抗体と抗マイクロゾーム抗体はともに陰性. 血中ビタミンB<sub>12</sub>は3.3μg/dlと正常範囲であった. CEA, NSE, SCC, シフラ21-1, PSA-RIAなどの腫瘍マーカーは正常範囲内であった. 血清ウイルス抗体価(ELISA)もherpes simplex virus (HSV)-1, -2, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, ムンプス, 風疹, 麻疹, Epstein-Barr virus, human herpes virus-6, 日本脳炎ウイルスにおいて有意な上昇はなかった. 髄液所見で, 初圧120 mmH<sub>2</sub>Oで無色透明, 髄液細胞数 3/mm<sup>3</sup>(単核球

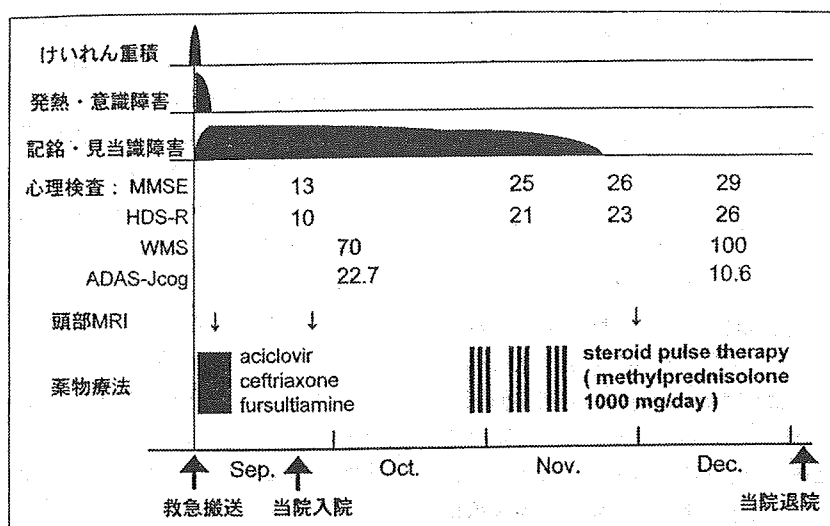


図2 臨床経過図

のみ)、蛋白45mg/dlとごく軽度の蛋白上昇を認めしたが、糖63mg/dl、Alb 0.359mg/dl、IgG 3.9 mg/dlと正常範囲内で、IgG indexは0.425(正常：0.6未満)であった。髄液中の抗HSV-1、-2抗体は陰性であり、PCR法でもHSV-1、-2は検出されなかった。抗核抗体、抗Hu抗体や抗Yo抗体などの抗神経抗体は血清、髄液ともに陰性であった。画像所見では、頭部MRI T2強調画像、FLAIR画像で両側側頭葉内側に限局した異常高信号域を左右対称性に認めた(図1-C, D)。胸腹部・骨盤の造影CTで異常な陰影はみられず、ガリウムシンチでも異常な集積像はなかった。上部消化管内視鏡検査では異常なく、大腸内視鏡検査で大腸ポリープを認めたが、ポリペクトミーを施行したところadenomaであった。血清自己抗体検査ではds-DNA 21.5 U/mlと高値であったが、LEテスト、ANA、RF、RA、ss-DNA、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗Jo-1抗体、抗Scl-70抗体のいずれも陰性であった。また、血清、髄液中の抗電位依存性カリウムチャンネル(voltage-gated potassium channel: VGKC)抗体も陰性であった。脳波検査では、基礎律動は9~10 Hzのα波で、てんかん性放電は認めなかった。

認知機能検査：当院入院時、改訂版長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)では10/30で、Mini Mental State Examination(MMSE)では13/30であった。Wechsler Memory Scale(WMS)では

memory quotient(MQ)70であり、自己および最近の知識が1/6、見当識が0/5、精神統制8/9、論理的記憶2/23、数唱9/15、視覚再生4/14、対連合7/21と時間、場所の見当識障害が顕著であり、即時記憶の低下は生じていないが、遅延再生課題は言語記憶、図形記憶ともに成績が不良であった。Alzheimer's Disease Assessment Scale 認知機能下位尺度(ADAS-Jcog)では合計得点22.7(単語再認12、単語再生4.7、見当識4、言語の聴覚的理解1、口頭命令に従う1)と遅延再生だけでなく、再認課題についても成績が不良であった。

入院後臨床経過(図2)：入院時には、数分前の印象的な体験さえ忘れてしまう著しい記銘力障害があり、5年前の孫の誕生や父親の死も思い出せない逆行性健忘や失見当識、作話が持続的に認められた。高度の健忘にもかかわらず自己の病態に対する認識に乏しい様子がうかがえた。けいれんの予防に対しフェニトインを、不眠に対しクエチアピンを使い、原因検索のため諸検査を行った後、10月29日からメチルプレドニゾン1,000mg/day 3日間を1クールとするステロイドパルス療法を計3クール施行した。第2クールを開始した頃から次第に記銘力は改善し、第3クール終了後は見当識もほぼ正常となった。頭部MRIでは両側側頭葉内側の高信号域は淡明化した。やや萎縮性変化を呈した(図1-E, F)。12月18日の検査では、HDS-R 29/30、MMSE 26/

30, WMSでMQ 100, ADAS-Jcog 10.6と記銘力や見当識はほぼ正常となったが、約8年前までの逆行性健忘は残存したままであった。その後、外泊を繰り返し、日常生活が可能となり独歩で退院した。

### 考 察

本症例は、けいれん重積発作から急性に発症した重篤な記銘力障害や失見当識により日常生活に困難をきたし、精神科閉鎖病棟に入院となった。臨床徴候と頭部MRIの所見から辺縁系脳炎と診断され、各種ウイルス抗体価がすべて陰性であることや髄液異常がみられなかったことから、NHALEと考えられた。精力的な検索でも腫瘍は見出されず、また、抗Hu抗体や抗Yo抗体も見出されず傍腫瘍性辺縁系脳炎は否定的であった。自己免疫疾患を示唆する自己抗体も認めていないことから、その病因を特定することはできなかった。

これまでNHALEについての報告は約50例あり、初発症状は精神症状、発熱、けいれん、意識障害が多く、うつ症状や記銘力障害が発熱などの炎症症状に先行してみられた症例も報告されている<sup>3)-6)</sup>。頭部MRIで海馬、扁桃体を中心とした両側辺縁系に限局した異常所見が特徴的であるが、必ずしも特異的なものではなく、単純ヘルペス脳炎と類似している<sup>7)</sup>。すなわち、両側の側頭葉内側部(海馬、扁桃体、海馬傍回)、島皮質、帯状回、眼窩回などに異常信号を認め、対称性の場合も非対称性の場合もある。本病変の検出にはFLAIR画像や拡散強調画像が一般に適している<sup>8)</sup>。なお、FDG-PETではMRIの異常信号に一致したグルコース代謝の亢進が報告されている<sup>9)</sup>。精神症状としては、うつ、不安、幻覚、パラノイア、人格変化があり、それらの症状は急激に出現することが多い<sup>10)</sup>。後遺症としては健忘が多く、注意障害や幻覚が残存した例も報告されている<sup>3)</sup>。Newmanら<sup>11)</sup>によると、傍腫瘍性辺縁系脳炎では、精神症状の出現した19例中10例が精神科病棟に入院しており、経過は動揺しながら次第に悪化し、自然寛解した症例はなかった。辺縁系は「情動脳」ともいわれ、各種の情動障害を呈することが知られている。両側の扁桃体が

障害された時にはKlüver-Bucy症候群といわれる精神盲、口唇傾向、hypermetamorphosis(視覚刺激に対する強い反応があり、動くものに対して視線を送る)、情動反応の欠如、性行動の変化、食行動の変化などの特異な症状が発現し、両側の海馬が障害されると重篤な近時記銘力障害が惹起される。記銘力障害の治療としては抗ウイルス薬のほかに、ステロイドパルス療法、血漿交換療法が報告されており、その有効性が示唆されている<sup>12)-14)</sup>。発症からステロイド投与開始までの期間は、期間の判明している有効例6例すべてで4週間以内であった<sup>3)13)14)</sup>。精神症状の治療に関しては、感情失禁、Klüver-Bucy症候群などを呈した症例にSSRIが良好な効果を示したとの報告が1例あるのみである<sup>15)</sup>。剖検例は乏しいが、Bienら<sup>16)</sup>は、側頭葉てんかんで発症した辺縁系脳炎で、ウイルスや悪性腫瘍の関連を認めなかった4例中3例に手術が施行され、組織学的にリンパ球浸潤と一部ミクログリア結節を伴う炎症所見を呈していたと報告している。

本症例では、著しい近時記銘力障害があり、失見当識、逆行性健忘、作話が持続的に認められた。発症後8週間を経てステロイドパルス療法を開始したところ、記銘力障害や失見当識は顕著に改善し、画像所見も改善傾向を示したが、約8年前までの健忘は残存した。全経過を通じて、無愛想、恐怖感の減少などの感情表出の減少や、攻撃性、性欲亢進などの情動障害はみられなかった。NHALEの原因および回復過程における個体側の要因について、これまでに十分な検討はなされていないが、自己免疫性の関与を示唆する報告があり<sup>17)18)</sup>、なかでも神経終末においてアセチルコリン放出に関与するVGKCに対する抗体が陽性の症例では、とくにステロイドパルス療法が奏効するとの報告がある<sup>19)20)</sup>。なお、本症例では抗VGKC抗体は陰性であった。

近年、NHALEに対するステロイド療法の有用性が報告され<sup>3)12)-14)</sup>、本症例でも画像所見と臨床像からその有効性が示され、その病態に自己免疫的機序が強く関与していることをうかがわせた。本症例では、抗Hu抗体や抗Yo抗体などの抗神経抗体や抗VGKC抗体はみられなかったことから、未知の抗体が関与している可能性も考えら

れる。ヘルペス脳炎, NHALEもしくは自己免疫疾患に関連した辺縁系脳炎を, 発症早期に鑑別することは事実上困難であり, このような症例では, 抗ウイルス剤, 抗てんかん剤とともに積極的にステロイド剤を投与する価値があると思われる。また, 投与時期についても, 本症例の治療経過を考えれば, 必ずしも発症初期にのみ有効というわけではないことが示唆された。今後, 同様の症例の蓄積を通じて, ステロイドパルス療法の適応や時期について, さらなる検討が望まれる。

### まとめ

1. けいれん重積で発症し, 著明な記銘・見当識障害を伴い, 画像所見から急性辺縁系脳炎と考えられた55歳男性例を報告した。

2. 本症例では, 傍腫瘍性や単純ヘルペス脳炎, 自己免疫疾患は否定的であり, その病因を特定することはできなかった。

3. このような原因未定の辺縁系脳炎において, ステロイドパルス療法の有効性が近年報告されており, 本症例でも発症から約8週間後に同法を施行したところ, HDS-Rが10点から26点と改善するなど, 記銘・見当識障害に奏効した。

抗VGKC抗体を測定していただきました, 共同研究者の鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学(第三内科), 有村公良先生と上原明子先生に深謝申し上げます。

本論文の要旨は第100回日本精神神経学会総会(平成16年5月20日)で発表した。

### 文 献

- 1) 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 1994; 34 : 1083-8.
- 2) 湯浅龍彦. 辺縁系脳炎の新しい枠組み. 神経内科 2003; 59 : 1-4.
- 3) 浅岡京子, 庄司紘史, 本岡大道, ほか. 非ヘルペス性辺縁系脳炎と類縁疾患の2例. 神経内科 2003; 59 : 137-44.
- 4) 庄司紘史, 綾部光芳, 酒井宏一郎. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 神経進歩 2004; 48 : 821-6.
- 5) 山川一夫, 小林智則, 中村範行, ほか. 当院での非ヘルペス性辺縁系脳炎の6例. 神経内科 2003; 59 : 132-6.
- 6) 岡本祐嗣, 橋口昭大, 黒野明日嗣, ほか. 記銘力障害, 痙攣発作が急速に進行したが予後良好であった非ヘルペス性脳炎の1例. 神経内科 2003; 59 : 149-54.
- 7) Dirr LY, Elster AD, Donofrio PD, et al. Evolution of brain MRI abnormalities in limbic encephalitis. Neurology 1990; 40 : 1304-6.
- 8) Senar RN. MRI and diffusion MRI in nonparaneoplastic limbic encephalitis. Comput Med Imag Grap 2002; 26 : 339-42.
- 9) Kassubek J, Juengling FD, Nitzsche EU, et al. Limbic encephalitis investigated 18FDG-PET and 3D MRI. J Neuroimaging 2001; 11 : 55-9.
- 10) Laura SB. Limbic encephalitis and late-onset psychosis. Am J Psychiat 2000; 157 : 1343-4.
- 11) Newman NJ, Bell IR, McKee AC. Paraneoplastic limbic encephalitis : neuropsychiatric presentation. Biol Psychiat 1990; 27 : 529-42.
- 12) 庄司紘史, 東 公一, 西坂慎也, ほか. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. Annual Review 神経. 東京 : 中外医学社 ; 2002. p. 119-23.
- 13) 山本剛司. 非ヘルペス性辺縁系脳炎と考えられた5例. 神経内科 2003; 59 : 137-44.
- 14) Mori M, Kuwabara S, Yoshiyama M, et al. Successful immune treatment for non-paraneoplastic limbic encephalitis. J Neurol Sci 2002; 201 : 85-8.
- 15) 成川孝一, 長谷川隆文, 武田 篤, ほか. 難治性の情動障害に対しセロトニン系賦活剤が有効であった非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例. 臨床神経 2001; 41 : 805-8.
- 16) Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, et al. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. Neurology 2000; 55 : 1823-8.
- 17) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann Neurol 2001; 50 : 73-8.
- 18) Lang B, Dale RC, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. Curr Opin Neurol 2003; 16 : 351-7.
- 19) Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, et al. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. Ann Neurol 2003; 54 : 530-3.
- 20) Schott JM, Harkness K, Barnes J, et al. Amnesia, cerebral atrophy, and autoimmunity. Lancet 2003; 361 : 1266.



## 片頭痛

## 片頭痛の疫学

かけしまた かお 竹島多賀夫, なかしまけんじ 中島健二 | 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科 (〒683-8504 米子市西町 36-1)  
E-mail: ttakeshi@grape.med.tottori-u.ac.jp

## SUMMARY

片頭痛は支障度が高い一次性頭痛である。本邦では国民の6.0～8.4%が罹患しており、30歳代、40歳代の女性の有病率は約18%に達する。片頭痛の診断には日常的な動作による頭痛の悪化や悪心、光過敏などの随伴症状が重要である。片頭痛発作時に中枢性の感作により生じるアロディニアが注目されている。また、病因や治療の観点から、片頭痛の共存症が検討されており、循環器系疾患（高血圧、心疾患）、脳血管障害、神経精神疾患（うつ病、躁病、パニック障害、不安障害、てんかん）、アレルギー性疾患（喘息）などが特に注目されている。

片頭痛患者のうち定期的に受診している者は5.3～7.3%にすぎず、本邦の健康対策として頭痛診療をさらに推進する必要がある。食事調査では、片頭痛患者は魚の摂取が少なく脂質の摂取が多い。また、コーヒー・紅茶などカフェイン含有飲料の消費が有意に多い。

## KEY WORDS

一次性頭痛  
受診率  
共存症  
食事  
大山町

## はじめに

頭痛はありふれた症状であり、頭痛を感じた人のすべてが患者として病院を訪れるわけではない。頭痛を契機に、脳腫瘍や脳血管障害などを心配して、精査を希望する人もある。一方、慢性一次性頭痛症として治療されるべき頭痛患者が必ずしも適切とはいえぬ市販の頭痛薬を乱用しているような例もある。

近年、トリプタン系薬剤をはじめとする有効な頭痛治療法が開発され、頭痛医療が注目されるようになってきた。世界保健機構（WHO）のAtlas of Neurological Disease (2004)では、西太平洋地区のプライマリーケアを受診する神経疾患のトップに頭痛があげられており、頭痛診療の需要がきわめて多いことがわかる。また、WHOの調査では疾病による重荷（burden）が、片頭痛はすべての疾患のなかで第19番目であると記載されている。本稿では、片頭痛の有病率、臨床的特徴、共存症、受診行動、誘発因子・増悪因子と食事生活習慣の関与などについて概説する。

## I. 片頭痛 (migraine) の有病率

前兆のある片頭痛 (migraine with aura) と前兆のない片頭痛 (migraine without aura) が大多数を占める。Sakai & Igarashi<sup>1)</sup>の日本全国調査では片頭痛の年間有

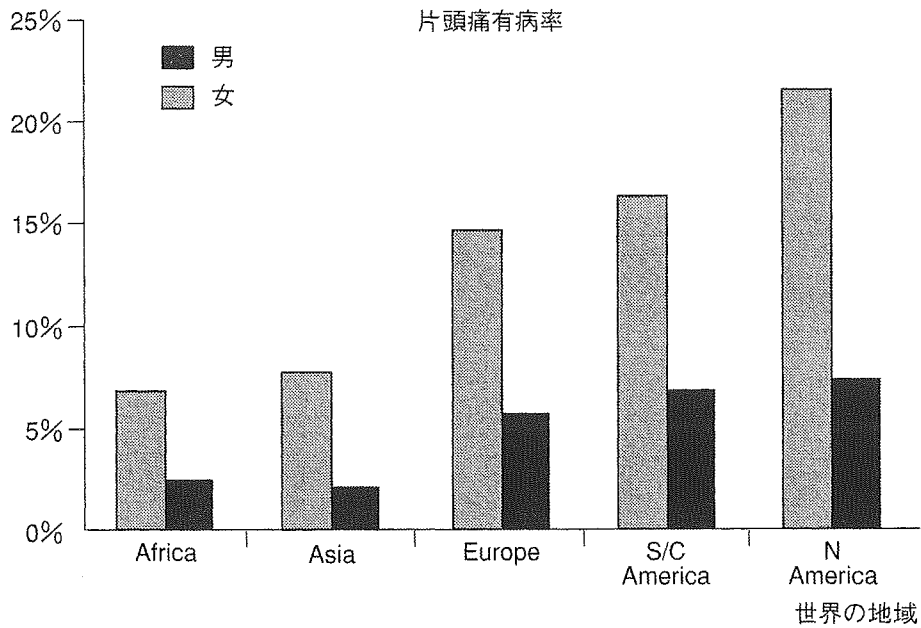


図1 世界の地域別片頭痛有病率

いずれの地域でも、男性より女性の有病率が高い。地域による差は人種差によるもの、生活環境・社会環境の差によるものなどが考えられる。S/C=South/Central, N=North (文献4より)

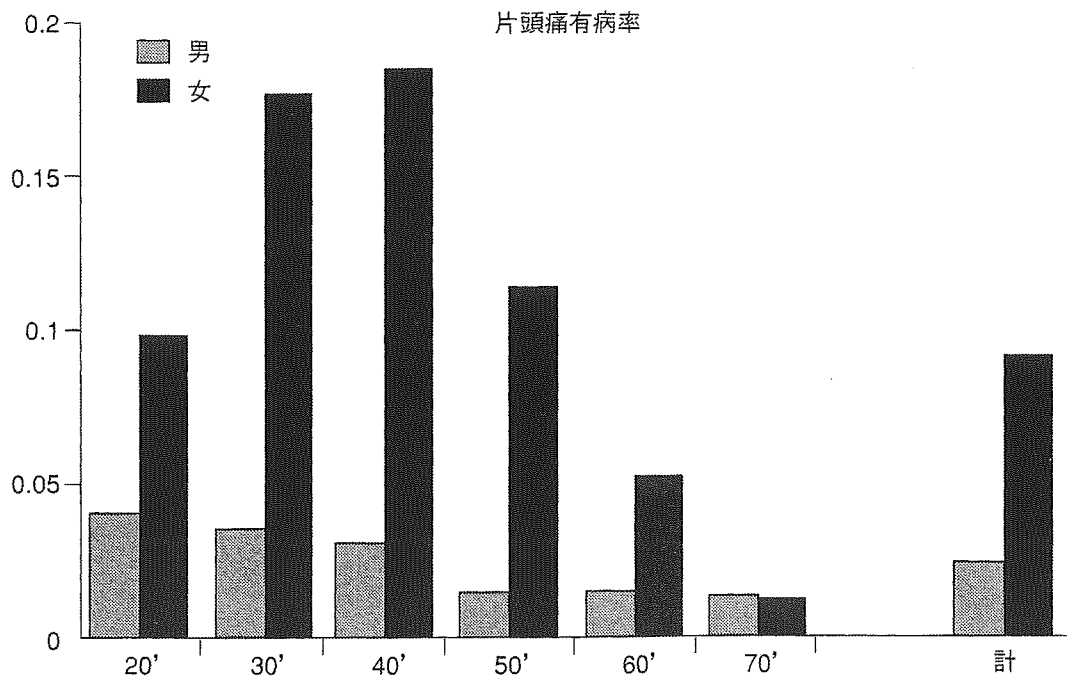


図2 鳥取県大山町における片頭痛の年齢別有病率

鳥取県大山町の全住民(成人)を対象とした頭痛調査。国際頭痛学会の診断基準により片頭痛と診断された住民の年齢別、男女別の有病率。片頭痛の有病率は60歳代まですべての年齢層で女性の方が男性より高い。女性では30～40歳代の有病率が高い。(文献2より)

病率は8.4%と報告されている。鳥取県大山町の調査<sup>2)</sup>では、住民の6.0%が片頭痛（前兆のある片頭痛0.9%、前兆のない片頭痛5.2%）に罹患していた。世界各国における有病率は様々で、中国3.0%、台湾9.1%、フランス12.1%、米国13.0%<sup>3)</sup>、スウェーデン13.2%などの報告がある。調査方法や診断精度、さらには生活様式や地域性による違いも考えられるが、本邦を含むアジアでは5~10%とみてよいだろう<sup>4)</sup>。図1に世界の地域別片頭痛有病率を示した。

大山町の調査では、片頭痛は若年~中年の女性に多く30歳代、40歳代女性の片頭痛の有病率は各々17.6%、18.4%にも及んでいた（図2）。男性の有病率は加齢とともに一様に下がるが、女性では20歳代から30歳、40歳代で上昇し、その後低下する。これは女性ホルモンの活動性が関与していることを伺わせる

ものとして注目される。有病率の性比（女性/男性）をみると、前兆のある片頭痛2.4、前兆のない片頭痛4.2、反復性緊張型頭痛1.6、慢性緊張型頭痛1.8であった。いずれの慢性頭痛も女性に多いが、前兆のない片頭痛で、女性優位がもっと顕著であることも女性ホルモンの関与を示すものと考えられている。

片頭痛は4~72時間持続し、中等度~高度の頭痛、つまり日常活動を阻害する頭痛である。階段の昇降など日常的な動作により頭痛が悪化することも特徴である。これらは片頭痛の診断基準<sup>5)</sup>の項目としても記載されている。拍動性の頭痛が多いが、非拍動性の片頭痛もありうる。片側の頭痛であることが文字通り片頭痛の特徴のひとつであるが、実際には約半数の患者が両側性の頭痛<sup>2)</sup>を経験している。従って、両側性の頭痛であるから片頭痛ではないと考えないほうがよい。

表1 慢性頭痛の臨床的特徴（鳥取県大山町調査、文献2より）

	MA	MO	ETH	CTH
n=	41	301	1125	122
頭痛の程度				
軽度	15.0%	34.4%	84.8%	71.8%
中程度	55.0%	40.8%	14.6%	23.1%
重症	30.0%	24.8%	0.6%	5.1%
頭痛の性状				
拍動性	41.5%	44.9%	13.1%	18.9%
ガンガン	34.1%	30.9%	13.8%	18.0%
ズキズキ	39.0%	44.5%	39.5%	37.7%
頭重感	34.1%	26.9%	32.8%	45.1%
締め付ける	12.2%	12.6%	3.4%	7.4%
頭痛の部位				
片側	39.0%	39.9%	29.0%	27.0%
両側	48.8%	48.8%	32.6%	43.4%
全体	22.0%	15.6%	5.7%	19.7%
前頭部	26.8%	12.3%	5.0%	8.2%
側頭部	24.4%	27.6%	11.5%	23.8%
頭頂	9.8%	6.0%	2.3%	4.9%
後頭	41.5%	38.2%	30.9%	41.0%
眼痛	14.6%	6.6%	2.0%	4.1%
眼周囲	26.8%	23.9%	14.3%	19.7%
眼奥	7.3%	6.6%	2.2%	3.3%

n=：各頭痛群の回答数

数値はnに対する比率、重複回答あり

MA：前兆のある片頭痛、MO：前兆のない片頭痛、ETH：反復性緊張型頭痛、CTH：慢性緊張型頭痛

随伴症状は悪心、嘔吐、光過敏（羞明）、音過敏が多い。これら各々の症状は片頭痛患者の65～80%にみられる。大山町における住民調査の実際のデータより、臨床的な特徴を表1に、随伴症状のまとめを表2に示した。片頭痛患者のうち約50～80%は頭痛の家族歴があると報告されている。

最近、片頭痛の随伴症状としてアロディニア（allo-dynia）が注目されている<sup>9)</sup>。

片頭痛発作は三叉神経血管系に神経原性炎症がおこるために引き起こされるが、過敏になった三叉神経から中枢神経への異常な興奮伝導が中枢感作をおこす。三叉神経脊髄路核や視床の中枢性感作により頭部や顔面の異常感覚や触覚・痛覚過敏（頭部アロディニア）、手足のしびれや痛み（頭蓋外アロディニア）が出現す

ると考えられている。アロディニアを患者が自ら訴えることは多くないが、詳細に問診すると少なからぬ片頭痛患者がアロディニアを経験している。頭部アロディニアは、頭痛時に髪をとかせない、頭痛側を下にできない（枕にあたると不快）、痛くて洗面できないなどといった症状としてみられる。頭痛と同側に多いが対側に波及することもある。Mathewら<sup>7)</sup>の検討では国際頭痛学会の診断基準を満たす連続片頭痛患者295例のうち、157例（53.3%）にアロディニアがあり、133例（84.7%）は頭部アロディニアが、54例（18%）は頭部と頭蓋外アロディニア両方があり、24例が（8.5%）頭蓋外アロディニアのみであったと報告している。

表2 前兆、予兆、随伴症状（鳥取県大山町調査、文献2より）

	MA	MO	ETH	CTH
n=	41	272	951	107
前兆/予兆				
閃輝暗点	90.2%	0.0%	0.0%	0.0%
視力障害	22.0%	1.5%	2.8%	4.7%
手足のしびれ感	7.3%	1.1%	1.4%	1.9%
手足の麻痺	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
活力の低下	31.7%	11.4%	5.2%	6.5%
疲労感	41.5%	35.3%	24.5%	27.1%
その他	0.0%	4.0%	2.0%	0.0%
随伴症状				
悪心	61.0%	63.8%	6.0%	9.8%
嘔吐	36.6%	24.6%	0.5%	0.8%
光過敏	43.9%	17.9%	2.8%	5.7%
音過敏	24.4%	17.9%	2.0%	8.2%
眼充血	14.6%	4.7%	3.7%	10.7%
流涙	14.6%	3.0%	2.1%	7.4%
肩こり	65.9%	50.5%	44.6%	59.0%
めまい	46.3%	22.9%	12.3%	23.0%
浮遊感	14.6%	6.0%	3.0%	4.9%

n=：各頭痛群の回答数

数値はnに対する比率、重複回答あり

注) 前兆は完全可逆性の局在神経徴候で、予兆は非特異的な症状を含む片頭痛発作の前におこる症状であり、通常は厳密に区別される。閃輝暗点は前兆である。他の項目は今回の調査方式では区別できないケースもありまとめて集計した。

注2) 緊張型頭痛で悪心・嘔吐など片頭痛の診断基準の項目の随伴症状がある例は、緊張型頭痛の診断基準を満たす頭痛があり、片頭痛の可能性があるが片頭痛の診断基準は満たさない頭痛がある例が含まれているため。

MA：前兆のある片頭痛、MO：前兆のない片頭痛、ETH：反復性緊張型頭痛、CTH：慢性緊張型頭痛

## II. 片頭痛の comorbid disorders (共存症)

共存症は片頭痛の病因、病態や治療を考える上で注目される。共存症と片頭痛の関係は、①偶発的共存、②共存症が片頭痛をおこす、あるいは、片頭痛が共存症をおこす場合、③共通のリスク要因により、片頭痛および共存症がおこる、④ある遺伝的要因と環境的要因が、特定の脳の状態を惹起し、この状態が片頭痛と共存症をおこすなどが考えられている<sup>9)</sup>。これまでの研究では循環器系疾患（高血圧、心疾患）、脳血管障害、神経精神疾患（うつ病、躁病、パニック障害、不安障害、てんかん）、アレルギー性疾患（喘息）などが注目されている。

高血圧に関して、症例シリーズ研究で片頭痛患者に多いとの報告がある。大規模な疫学研究では片頭痛と高血圧は相関しないとの報告が多い。しかしながら、高血圧は有病率が高いので偶発的であるとしても合併例は少なくない<sup>9)</sup>。片頭痛予防薬の中には降圧作用のある薬剤もあるので、偶発的であっても、可能であれば両方を治療できる薬剤の選択、少なくとも相互に悪影響を及ぼさない治療薬を選択することが重要で、臨床的に注意すべき共存症のひとつである。

僧帽弁逸脱症、冠動脈疾患、虚血性心疾患、狭心症、不整脈などの心疾患はいずれも片頭痛との関連を示唆する報告があるが、大規模な研究は実施されていない。前兆のある片頭痛患者で、潜在性卵円孔開存（PFO）にともなう脳塞栓症をきたすことが多いとの報告<sup>10)</sup>がある。

脳血管障害、特に虚血性脳血管障害と片頭痛に関しては多くの研究がある。

片頭痛患者の虚血性脳卒中のリスクに関する系統的レビューおよびメタ解析<sup>11)</sup>では、1966年～2004年に報告された14件の片頭痛と虚血性脳卒中発症リスクを検討した観察研究（症例対象研究11件、コホート研究3件）の解析から、片頭痛は独立した脳卒中発症リスクであり、オッズ比は2.16(95% CI 1.89～2.48)であるとした。

ただし、大部分の試験が症例対照研究で、虚血性脳卒中発症から遡って頭痛を思いおこしており、片頭痛の診断が不確実であること、各患者の薬剤内服状況がコントロールされていないことなどもあり、両者を関連づける機序について解明するには、さらなる研究が必要との指摘もある。

顕在性の虚血性脳卒中が無い片頭痛患者でも、MRI画像検査を実施すると、白質の虚血性変化や後大脳動脈領域の梗塞が有意に高頻度であるとの報告<sup>12)</sup>がある。

大うつ病、躁病、パニック障害、不安障害などの精神的疾患と片頭痛の関係はいくつかの研究があり、大部分の研究で一致して有意な相関が示されている<sup>9,13)</sup>。てんかんと関連は病因論的に多くの議論があるが<sup>14)</sup>、相関について一致したデータが不足している。喘息<sup>15)</sup>、アレルギー性疾患と片頭痛の相関が注目されており今後のデータの集積が待たれる。

## III. 頭痛患者の受診行動

内科、神経内科外来患者のうち頭痛を主訴とする患者は4～17%を占める。このうち約70～80%が慢性一次性頭痛である。最近の報告では、支障度の高い頭痛患者、すなわち片頭痛患者が受診する傾向が高く、

表3 受診歴調査（鳥取県大山町調査、文献2より）

	MA	MO	ETH	CTH
n=	41	301	1125	122
なし	61.0%	71.8%	89.3%	68.9%
1回のみ受診	9.8%	7.0%	3.7%	3.3%
数回受診	22.0%	15.9%	4.7%	15.6%
定期的を受診	7.3%	5.3%	2.2%	12.3%

MA：前兆のある片頭痛，MO：前兆のない片頭痛，ETH：反復性緊張型頭痛，CTH：慢性緊張型頭痛

頭痛を主訴に受診する患者の6～7割が片頭痛を有しているとの報告もある。

大山町の調査では前兆のある片頭痛患者の61%，前兆のない片頭痛患者の71%は頭痛のために医療機関を受診したことがなく、定期的を受診しているものは各々7.3%，5.3%にすぎなかった(表3)。1回から数回の受診をしているものは、器質疾患を除外するための検査などのみがなされたケースと考えられる。これらの患者の少なくとも一部は医療機関における治療が必要な患者であるにもかかわらず、慢性一次性頭痛として正確な診断と適切な治療を受けていないものと推定される。

#### IV. 頭痛患者の Quality of Life (QOL) と予後

本邦では慢性頭痛患者のQOLや予後の検討<sup>16)</sup>は少ない。適切な予防薬、頭痛頓挫薬を組み合わせることで、多くの頭痛患者は症状が軽減するが、難治例も少なくない。片頭痛有病率の年齢分布(図2)をみると、30歳・40歳代が多く高齢者で減少すること、片頭痛は致死性疾患でないことから、片頭痛は加齢に伴い自然に軽減する例が多いことが推測され

る。一部は緊張型頭痛へ変容していく例もあると考えられている(transformed migraine)<sup>17,18)</sup>。また、頭痛発作中は著明にQOLが阻害されるが、頭痛発作間欠期にも頭痛症を有することで非頭痛者と比較して有意なQOL阻害が見られた<sup>16,19)</sup>。頭痛症は、若年～中・壮年期のいわゆる働き盛りの年代に多い疾患であり、慢性頭痛症による生産性の低下は社会問題として対策がなされるべきであろう。

#### V. 慢性頭痛の誘発因子・増悪因子と生活習慣

頭痛の誘発因子(trigger, precipitating factors)とは、頭痛患者において、暴露又は摂取後、短時間(通常48時間未満)のうちに頭痛発作が起こる確率が高いものをいう。月経の関与やいくつかの食品による誘発試験などは比較的よく検討されているが、個々の患者における因果関係は判断が難しいことも少なくない。

増悪因子(Aggravating factors)とは、慢性頭痛患者において特定の因子が頭痛発作の重症度や頻度を比較的長期間(通常は数週～数ヵ月)にわたり増悪させるものをいう。

心理的・社会的ストレス、アルコール飲料の頻繁な

表4 誘因・増悪因子(鳥取県大山町調査, 文献2より)

	MA	MO	ETH	CTH
n=	31	213	412	71
疲労・過労	64.5%	61.0%	47.1%	50.7%
精神的ストレス	35.5%	30.5%	20.1%	28.2%
睡眠不足	51.6%	45.1%	32.0%	36.6%
寝すぎ	3.2%	8.9%	5.6%	1.4%
天候の変化	22.6%	20.7%	11.4%	12.7%
月経	12.9%	20.7%	11.2%	11.3%
ストレスからの開放	3.2%	3.3%	1.9%	2.8%
食事を抜いた時・空腹	0.0%	0.9%	1.2%	1.4%
パソコン使用の後	12.9%	6.6%	4.9%	5.6%
明るい光	3.2%	4.2%	1.2%	2.8%
ワイン	0.0%	1.4%	1.9%	0.0%
チョコレート	0.0%	0.0%	0.7%	0.0%
アイスクリーム	0.0%	1.4%	2.2%	0.0%
喫煙	3.2%	3.3%	1.7%	2.8%
その他	16.1%	23.5%	14.8%	16.9%

n=：各頭痛群の有効回答数

数値はnに対する比率、重複回答あり

MA：前兆のある片頭痛、MO：前兆のない片頭痛、ETH：反復性緊張型頭痛、CTH：慢性緊張型頭痛

摂取や、その他の環境要因などが片頭痛の増悪因子として挙げられている。

大山町調査では、誘発因子・増悪因子として疲労、睡眠不足、精神的ストレスなどが多かった(表4)。寝すぎも誘因となりうる患者がある。

大山町の調査では、女性片頭痛患者の17.0%、女性緊張型頭痛患者の17.9%が習慣的に飲酒していると回答した。これは頭痛のない女性の11.4%より有意に高い率であったが、年齢で補正すると有意差は認められなかった。すなわち、若年女性の飲酒習慣の増加と慢性頭痛が若年層に多いためのみかけ上の相関であった。飲酒習慣は必ずしも慢性頭痛のリスクとならないことを示している。喫煙についても同様で、リスクにはならなかった。ただし、個人において誘発因子、増悪因子となっている可能性はあるるので、個別に判断する必要がある。

食事の嗜好を年齢と性を補正して検討すると、片頭痛患者、緊張型頭痛では魚の摂取が有意に少なかった。また、片頭痛患者では脂肪・脂質とコーヒー・紅茶の摂取が非頭痛群より有意に多かった。低脂食により片頭痛発作の頻度、程度が有意に減少したと報告があるが今回の調査結果と一致するものと考えられる。また、カフェイン飲料は適度な摂取であれば頭痛を抑制し、慢性摂取では頭痛を誘発する要因として知られており<sup>20)</sup>、原因か結果かの判断は個々の患者で検討が必要と思われる。片頭痛では、赤ワイン、チーズ、柑橘類などの特定の食品が頭痛発作を誘発することが指摘されているが、大山町の調査では誘因としてこれらを含め食品をあげたものは少数であった。本邦では食品による片頭痛の誘発は案外少ないとの意見が多く、厳密な食品制限を指導する意味は乏しいと考えられる。

## おわりに

片頭痛の疫学的事項について概説した。本邦でもさらに多くのドクターが頭痛に関心をもって診断や治療を行うようになれば、患者のQOLも改善され福音となるものと期待される。

## 参考文献

- 1) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 17 : 15-22, 1997.
- 2) Takeshima T, Ishizaki K, et al : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 44 : 8-19, 2004.
- 3) Lipton RB, Scher AI, et al : Migraine in the United States: Epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 58 : 885-894, 2002.
- 4) Lipton RB, Bigal ME : The epidemiology of migraine. *Am J Med* 118 : 3S-10S, 2005.
- 5) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification Of Headache Disorders; 2nd Edition. *Cephalalgia* 24 : 1-160, 2004.
- 6) Burstein R, Yarnitsky D, et al : An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 47 : 614-624, 2000.
- 7) Mathew NT, Kailasam J, et al : Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology* 63 : 848-852, 2004.
- 8) Lipton RB, Silberstein SD : Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 44 : S4-S5, 1994.
- 9) Low NC, Merikangas KR : The comorbidity of migraine. *CNS Spectr* 8 : 433-444, 2003.
- 10) Sztajzel R, Genoud D, et al : Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Headache* 43 : 305-306, 2003.
- 11) Etmann M, Takkouche B, et al : Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 330 : 63, 2005.
- 12) Kruit MC, Launer LJ, et al : Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 128 : 2068-2077, 2005.
- 13) Breslau N, Lipton RB, et al : Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 60 : 1308-1312, 2003.
- 14) Ottman R, Lipton RB : Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 47 : 918-924, 1996.
- 15) Davey G, Sedgwick P, et al : Association between migraine and asthma: matched case-control study. *Br J Gen Pract* 52 : 723-727, 2002.
- 16) 竹島多賀夫, 森 望美, 粟木悦子, 他 : 慢性頭痛患者の Quality of life (QOL) 第2報. *日本頭痛学会誌* 26 : 12-14, 1999.
- 17) Silberstein SD, Lipton RB, et al : Classification of daily and near-daily headaches: Field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 47 : 871-875, 1996.
- 18) Mathew NT : Transformed migraine. *Cephalalgia* 13 : 78-83, 1993.
- 19) Terwindt GM, Ferrari MD, et al : The impact of migraine on quality of life in the general population-The GEM study. *Neurology* 55 : 624-629, 2000.
- 20) Seltzer S : Foods, and food and drug combinations, responsible for head and neck pain. *Cephalalgia* 2 : 111-124, 1982.

## ○診療の秘訣○

### 傍腫瘍性神経症候群

田中 正美 国立西新潟中央病院 神経内科医長・臨床研究部 田中 恵子 新潟大学脳研究所 神経内科学分野助教授

#### 1. 概念

担癌患者では、腫瘍による圧迫や転移、化学療法や放射線治療の副作用など明らかな原因がないにも関わらず、中枢・末梢神経障害を呈することがある。以前は、腫瘍の remote effect と呼ばれていたが、近年、血中や脊髄液中に自己の腫瘍細胞と神経細胞とに反応するさまざまな自己抗体が見

いだされ、神経症状と背景となる腫瘍との組み合わせに一定の関係があることがわかった (表1)。神経症状の発現が腫瘍の発見に4~5年先行することが少なくない。腫瘍細胞が抗原刺激となって自己抗原反応性リンパ球が増殖すると考えられており、抗体の対応抗原は自己の腫瘍細胞に発現していることが原則である。抗体は細胞の生存に直接

表1 抗体と腫瘍、神経症状の関係

抗体	標的細胞 (抗原の部位)	背景となる腫瘍	神経症状
anti-Hu	すべての神経細胞の核	肺小細胞癌 神経芽細胞腫 前立腺癌	脳脊髄炎, 小脳失調, 感覚性ニューロパチー
anti-Yo	Purkinje 細胞の細胞質	乳癌, 婦人科癌	小脳失調
anti-Ri	中枢神経・神経細胞の核 Hu とは異なり後根神経節細胞とは反応しない	乳癌, 婦人科癌, 肺癌, 膀胱癌	opsoclonus-myoclonus, 小脳失調
anti-Tr	Purkinje 細胞の細胞質	Hodgkin リンパ腫	小脳失調
anti-VGCC	神経筋接合部のシナプス前膜に存在する P/Q type VGCC*	肺小細胞癌	LEMS**
antiretinal	photoreceptor	肺小細胞癌, メラノーマ	cancer-associated retinopathy melanoma-associated retinopathy
anti-amphiphysin	末梢神経終末	乳癌, 肺小細胞癌	stiff-person syndrome, 脳脊髄炎
anti-CRMP 5	oligodendroglia, 神経細胞の細胞質	肺小細胞癌, 胸腺腫	脳脊髄炎, 小脳失調, 舞踏病 感覚性ニューロパチー
anti-PCA-2	Purkinje 細胞の細胞質	肺小細胞癌	脳脊髄炎, 小脳失調, LEMS
anti-Ma 1	神経細胞	肺癌	脳幹脳炎, 小脳失調
anti-Ma 2	神経細胞	精巣癌	辺縁系脳炎
ANNA-3	Purkinje 細胞	肺癌	感覚性ニューロパチー, 脳脊髄炎
anti-mGluR 1***	Purkinje 細胞, olfactory neurons, 海馬	Hodgkin リンパ腫	小脳失調
anti-VGKC****	末梢神経	胸腺腫, 肺小細胞癌	Neuromyotonia

\*voltage-gated calcium channel

\*\*Lambert-Eaton myasthenic syndrome

\*\*\*Glutamate receptor

\*\*\*\*voltage-gated potassium channel



関わる抗原に対して産生されるが、それらの多くは核や細胞質に存在していて細胞表面には存在しないため、抗体が神経細胞傷害の原因となっているとは考えにくい。抗 Yo 抗体、次いで抗 Hu 抗体が陽性となる病態で、私たちによりこれらの抗原由来ペプチドに反応する CD 8 陽性細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が患者末梢血中に存在することが見いだされた。

## 2. 診断法——抗体がやはり診断のマーカー

原因不明の神経症状を担癌患者で見いだしたら、既知の抗体の有無を免疫組織化学的方法やイムノプロット法でスクリーニングする。診断確定には、対応抗原のリコンビナント蛋白との特異的な反応を確認する。悪性腫瘍の発見には PET がもっとも感度が良いとされる。

## 3. 治療法

CTL や抗体による神経細胞傷害機序は証明され

てはいないが、神経細胞と同じように抗原を発現している腫瘍細胞も傷害されているはずであるが、免疫抑制療法で腫瘍は進展しないと言われている。抗 Hu 抗体陽性の肺小細胞癌が自然退縮することもある。副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤、免疫グロブリン大量療法 (IVIg)、血漿交換などの通常の治療法は一部の例外を除いて効果はない。ドイツの Voltz らは、ステロイドのハーフドースパルス (500 mg を 5 日間) をまず 1 コースやって、1~2 週間みて効果がなければ、IVIg (2 g/kg を 5 日間) を 1 コース。これで様子を見て、さらに必要ならば、血漿交換か cyclophosphamide を行う、という方法を提案している。将来は骨髄自己幹細胞移植も試みられるようになるかもしれない。神経症状を呈さない一般の腫瘍患者と比べて、生命予後は変わらない。悪性腫瘍に対する治療は、しばしば神経症状にも好影響を与える。

## INFORMATION

### 東京・銀座6丁目に、本格的なセラピスト養成スクール

### プロをめざす人のための「東京セラピストアーツ」開校のお知らせ

東京セラピストアーツ (学校長: 阿部信一, 本校舎: 〒104-0061 東京都中央区銀座6-17-2 ビルネット館-2 8 階, URL <http://www.tt-arts.jp>) は、4月1日より、東京・銀座にて、プロをめざす人のための本格的なセラピスト養成スクールを開校いたしました。

学校の大きな特長は、「セラピストベーシック」(105 h) をオリジナルの必須共通科目として全学科に設けた点です。これは、セラピストとしての基本姿勢を身につけるための3科目のことで、心学(こころがく)をベースとした①「セラピスト概論」、基本技術となる②「ボディ・ケアテクニック」、体のメカニズムを知る上で重要な③「生理解剖学」です。心の教育・技術教育・理論教育(心・技・知)の3本柱でプロのセラピストを養成いたします。

コースは4学科で、エステティックを学ぶ「ソワンエステティック学科」、健康回復・増進を図る海洋療法を学ぶ「タラソセラピー学科」、芳香療法を学ぶ「アロマセラピー学科」、アジア系とヨーロッパ系のフットケアを学ぶ「フットセラピー学科」、さらにこの4学科を短時間で気軽に学べる教養講座「寺子屋ド・銀座」と特別講座があります。

講師陣は、第一線で活躍中のプロの方ばかりですので、座学と実習の両面から効果的で実践的な内容を習得できます。

お問い合わせ先:

電話: 03-3546-1211 フリーダイヤル: 0120-730-184

E-mail: [info@tt-arta.jp](mailto:info@tt-arta.jp)

## 誤嚥性肺炎の予防

田中 正美 国立西新潟中央病院  
たなか まさみ 神経内科医長・臨床研究部

田中 憲子 新潟大学脳研究所  
たなか けいこ 神経内科学分野助教授

誤嚥性肺炎は、口腔内の嫌気性菌を中心とした雑菌の落下が原因となる場合と胃内容物逆流による Mendelson 症候群がある。健康人でも夜間は唾液が自然落下するが、反射や線毛運動、気管の局所免疫能などにより肺炎は防がれている。寝たきりになった身体障害者や高齢者で認められる誤嚥性肺炎のほとんどは、不顕性誤嚥によるものである。

嚥下反射や咳反射が正常に作用するには、迷走神経や舌咽神経神経節で合成されるサブスタンス P という神経伝達物質が必要であるが、サブスタンス P は黒質線状体で合成されるドーパミンの刺激で合成される。ドーパミンは黒質線状体で合成された後、大脳基底核へ運ばれる。高齢者で嚥下障害を起こしたり、咳反射が低下する理由は、穿通枝領域である大脳基底核に小梗塞を形成することが多く、ドーパミンの作用が低下するためである。同じように、黒質神経細胞が変性脱落しドーパミン合成能が低下するパーキンソン病やドーパミン神経系が傷害される他の変性疾患でも嚥下障害を生じやすい。

### 1. サブスタンス P を増加させる予防法

口腔内清拭は雑菌を減少させる上でも重要で、介護の基本である。

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は降圧薬で、副作用としての咳嗽を利用して排痰を促すこともできるが、この副作用出現率は低率で安定的な効果は期待できない。

唐辛子の主成分であるカプサイシンはサブスタンス P の強力な放出刺激物質である。カプサイシン (カプサイシンゼリー: 1.6% のゼリー 200 ml にカプサイシン 60 mg を混入) あるいはマコーミック社製の「カイマンペッパー」を辛味を感じない程度に投与することで予防することが可能だとい

う。

元来は A 型インフルエンザウイルス感染症に対する薬剤であるが、黒質線状体のドーパミン作動性ニューロンでのドーパミン放出促進作用や再取り込み抑制作用、合成促進作用がありパーキンソン病治療薬でもある、アマンタジン投与により、肺炎発症率を 1/5 に減少させたという報告がある。

不安神経症や神経性食道狭窄症、不眠症などに効能があるとされる、半夏厚朴湯は気道分泌物中のサブスタンス P を増加させ、嚥下反射や咳反射を著明に改善させ、誤嚥性肺炎予防に効果があるとされる。ACE 阻害薬と同等かそれ以上の効果が期待できる。

胃瘻を造設しても誤嚥性肺炎の予防にはならないことはきちんとした証拠があるとは言えないが、経験的には明らかである。胃瘻造設により下部食道平滑筋の圧が減少したり、胃を腹壁と癒着させるために食道と胃の接合角度が変化するために胃内容物が逆流しやすくなるという説もあるが、そもそも口腔内からの唾液の不顕性誤嚥は避けられない。

### 2. 嚥下障害に対する手術法

嚥下障害に対しては、さまざまな手術法が考案されており、発声機能を諦める、喉頭気管分離術と喉頭全摘が代表的である。前者のほうが技術的に複雑で、吻合不全を起こしやすいという批判もあるが、国立病院機構内で前者の有効性について改めて検討中である。

### 3. 寝たきりになった脳血管障害やパーキンソニスムの患者さんへの私の処方

アマンタジン	200 mg 2×1 (朝、夕)
半夏厚朴湯	7.5 g 3×1 (前) の併用を行っている。

# 孤発性脊髄小脳変性症—皮質性小脳萎縮症

田中 優司 犬塚 貴

## ■ はじめに

脊髄小脳変性症のうち、孤発性の分類は従来より、オリブや橋の変性を合併する olivo-ponto-cerebellar atrophy (OPCA) と、小脳皮質の萎縮のみを主体とする cortical cerebellar atrophy (CCA) の 2 つに大別されてきた。

OPCA については、線条体黒質変性症 (SND)、Shy-Drager 症候群 (SDS) と共に多系統萎縮症として、病理学的に一つの疾患単位として考えられている。しかし、cortical cerebellar atrophy (CCA) については、遺伝性がなく、緩徐進行性で、成人発症の小脳失調症であり、画像上、小脳萎縮のみを呈すると考えられている。その原因としてアルコールや悪性腫瘍など様々な原因が指摘されている。疾患概念として、原因の明らかになった獲得性のものを CCA から別に考え (表)、原因不明のものを CCA (あるいは late cortical cerebellar atrophy; LCCA) とする考え方がある。現時点では原因不明であっても、将来原因が明らかになる可能性が期待される。

既知の原因によるものは他稿に詳しく紹介されているため、本稿では、原因不明の CCA (もしくは LCCA) を中心に解説する。

## CCA の原因 (原因が明らかなもの)

- ① アルコール
- ② 薬物：フェニトイン、リチウム、5-フルオロウラシル、ARA-C、ニトラセパムなど
- ③ 有機溶媒：四塩化炭素、トルエン、酢酸エチル、トリクロロエチレンなど
- ④ 重金属：有機水銀、鉛、マンガン
- ⑤ 内分泌疾患：甲状腺機能低下症、下垂体前葉機能低下症など
- ⑥ 傍腫瘍性 (悪性腫瘍に合併するもの)：肺癌 (small cell carcinoma)、乳癌、卵巣癌、悪性リンパ腫 (Hodgkin 病) など
- ⑦ 感染症の後遺症：(ウイルス性) 急性小脳炎など
- ⑧ その他の抗体を伴うもの：抗 GAD 抗体など
- ⑨ ビタミン欠乏症：ビタミン E 欠乏による celiac disease、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏など

## 疾患概念

孤発性で、中年期以降に発症し、小脳系以外の他系統の変性を認めず、緩徐進行性の小脳失調を呈する疾患である。原因不明の CCA については、1918 年 Archambault<sup>1)</sup> によって、40 歳頃に発症した小脳症状の患者の剖検で、著明な Purkinje 細胞の脱落を伴う小脳皮質の萎縮が存在した症例が報告された。さらに 1922 年 Marie ら<sup>2)</sup> によって詳細に検討され、後に LCCA と呼ばれるようになった。現在では発症が必ずしも高齢ではないことから、晩発性という言葉は除かれている。

## 臨床症状

発症年齢は、40 歳から 70 歳代の中年から初老期である。Sobue<sup>3)</sup> によると、CCA の発症年齢は  $51.7 \pm 11.7$  歳であり、OPCA の  $47.8 \pm 10.4$  歳と比してわずかに高齢である。

男女比は、男性は女性の 2 倍とされる。

初発症状は歩行障害であり、下肢の運動失調や平衡障害で始まることが多い。上肢の運動失調による書字障害や巧緻障害、構音障害がみられる。さらに眼症状として、眼振が多いが徐々に現れるため、めまいとして自覚されることは少ない。基本的には小脳失調のみが認められるが、稀ながら軽度の錐体路障害を伴うことがある。OPCA と比べて進行は緩徐である。また、初期には CCA と診断された症例でも経過とともに脳幹、脊髄に障害が及び、OPCA と診断が変更されるものもあり、経時的な観察は重要である。

## 診断 (図)

CCA の診断は、前述の臨床症状と経過、頭部 CT、MRI、

たなか ゆうじ 岐阜大学臨床講師/大学院医学研究科神経内科・老年学分野  
いぬづか たかし 同 教授

0289-0585/05/¥500/論文/JCLS

SPECT などの画像所見からなされる。

MRI では水平断と共に矢状断での観察が重要である。小脳皮質の萎縮は、虫部前葉に著明であり、小脳半球外側の萎縮の程度は軽度である。小脳虫部を中心とした小脳裂の開大が認められる。橋の萎縮は原則的にはない。PET では、左右小脳半球と脳幹部の脳循環代謝は上肢協調運動障害の重症度と相関があると報告されている<sup>4)</sup>。

また明らかな遺伝歴がなくても、CAG repeat 病との鑑別が重要である。SCA 6 は比較的、小脳に限局した臨床像を呈し、しかも一見孤発性と思われる症例が存在するため、CAG repeat 数の解析をすすめる価値はある。また本邦に多く存在するものとして、ポリグルタミン病以外の常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症(ADCA)のうち、小脳症状のみを示す病型(16 q-linked ADCA type III)の存在も指摘されている<sup>5)</sup>。

診断に際し重要なことは、CCA かどうかということと同時に、CCA を呈する既知の原因を鑑別することである。

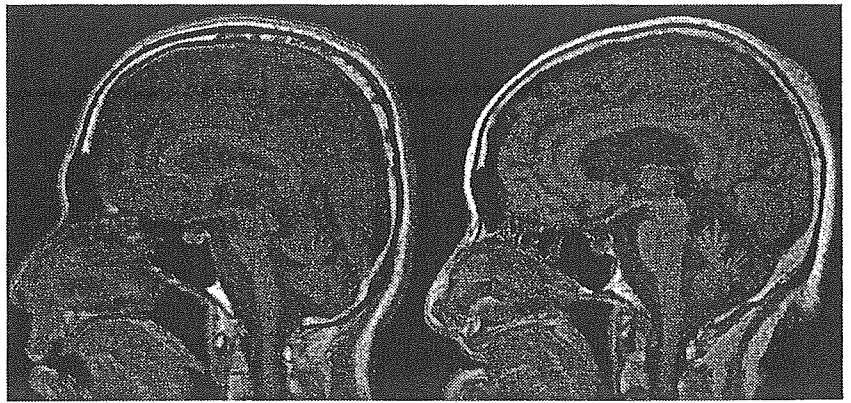
## 病 理

小脳皮質・歯状核の Purkinje 細胞の脱落が中心で、特に虫部前背側で高度の萎縮がみられる。顆粒層・分子層については、顆粒細胞の減少、分子層の萎縮が認められるという報告と、保たれるという報告<sup>6)</sup>がある。二次的に小脳の遠位性線維が選択的に障害され、下オリーブ核の神経細胞の脱落・グリオシス、オリーブ小脳線維・下小脳脚の変性が生じると考えられる<sup>6)</sup>。

尚、既知の原因による CCA については、原因によって、その病理学的変化に違いがある。

## 生化学

歯状核での GABA 含量の減少が認められる。小脳皮質の ChAT 活性上昇は特徴的である。これは橋核が保たれるため、障害されない ACh 含有苔状線維の代償性変化と考えられている。



脊髄小脳変性症の MRI 画像(T1 強調画像, 矢状断)

左図は多系統萎縮症(OPCA)であり、小脳以外にも脳幹に強い萎縮を認める。右図は皮質性小脳萎縮症であり、小脳は萎縮しているが脳幹は保たれている。

## 治療・経過・予後

対症療法として TRH の投与やリハビリテーションをすすめる。転倒による事故防止に留意する。CCA の原因が明らかな場合には、その原因に対する治療をすすめる。

小脳失調の進行は緩徐であり、多系統萎縮症より経過は長い。

## ■ むすび

CCA は小脳皮質の障害による疾患であり、主として下肢の失調にて歩行障害をきたし、画像上、小脳萎縮のみを呈する。既知の原因の中には治療法があり、また予後の予測のつくものもあるので、十分な鑑別が必要である。原因不明例についても経時的な観察が必要である。

## 文 献

- 1) Archambault LS. Parenchymatous atrophy of the cerebellum. J Nerv Ment Dis. 1918; 48: 273-312.
- 2) Marie P, Foix C, et al. De l'atrophie cerebelleuse tardive a predominance corticale. Rev Neurol (Paris). 1922; 38: 849-85, 1082-111.
- 3) Sobue I, Takayanagi T, Hamamoto H. Clinical features of spinocerebellar degenerations in Japan. In: Japan Medical Foundation, editor. Spinocerebellar degenerations. University of Tokyo Press; 1980. p. 3.
- 4) 近藤 進, 田中 真, Sun Xiaoyan, 他. Positron emission tomography による脊髄小脳変性症(SCD)の検討. 臨床神経. 1993; 33: 1039-46.
- 5) 石川 欽也, 水澤英洋. ポリグルタミン病以外の優性遺伝性失調症: 第 16 番染色体連鎖型(16 q-linked ADCA type III)を中心に. Neuro-pathol. 2005; 25(suppl): 43.
- 6) 岩淵 潔, 柳下三郎. 晩発性皮質性小脳萎縮症の 1 剖検例—二次性皮質性小脳萎縮症との異同について. 臨床神経. 1990; 30: 1190-6.