

Multi-divide Intake of L-Dopa/DCI, Long-acting Dopamine Agonist, and High Doses of Amantadine are Effective for Diphasic Dyskinesia in Parkinson's Disease

Yuichi HAYASHI¹⁾, Zenjiro MATSUYAMA¹⁾, Tatsuma HASHIZUME¹⁾,
Hiroshi NISHIDA²⁾, Isao HOZUMI¹⁾, Takashi INUZUKA¹⁾.

¹⁾ Department of Neurology and Geriatrics, Division of Neuroscience, Gifu University Graduate School of Medicine

²⁾ Department of Neurology, Gifu Prefectural Gifu Hospital

Diphasic dyskinesia is induced by L-Dopa in Parkinson's disease (PD) patients with relatively young onset treated with L-Dopa/DCI for a long time, and is difficult to manage.

The patient was a 58-year-old man. PD was diagnosed at the age of 47. He had received L-Dopa/DCI and other anti-PD drugs for over 10 years. He developed violently ballistic and stereotyped involuntary movement at age 50. He had already received the conventional doses of amantadine, trihexyphenidyl, bromocriptine, cabergoline, and diazepam but they were not effective for this symptoms. At age 58, he was admitted to our hospital to manage his involuntary movement. His symptoms occurred before and after intake of L-Dopa/DCI, i.e., at the beginning and end of L-Dopa dosing. In the L-Dopa on-period, neither dyskinesia nor parkinsonism occurred. In the off-period, he showed akinesia with resting tremor of the hands.

Based on his symptoms, we made a diagnosis of diphasic dyskinesia. He had taken L-Dopa/DCI 400mg, trihexyphenidyl 8mg, diazepam 8mg, bromocriptine 20mg four times a day and cabergoline 2mg in the morning before the admission.

After changing the administration schedule of the same amount of L-Dopa/DCI from four to eight times a day along with the other drugs, he showed continual akinesia. Addition of amantadine at 150mg/day resulted in almost no change. After increasing the dose of amantadine to 300mg/day, he showed no akinesia and less diphasic dyskinesia. Increasing the amount of cabergoline from 2 to 3mg was accompanied by the disappearance of dyskinesia.

Multi-divide intake of L-Dopa, a long-acting dopamine agonist, and a high dose of amantadine were very effective for diphasic dyskinesia in a patient with PD.

症例報告

抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$, $\epsilon 2$ 抗体をみとめた 非ヘルペス性脳炎の 1 例

林 祐一¹⁾ 松山善次郎¹⁾ 高橋 幸利²⁾ 脇田 賢治¹⁾ 橋爪 龍磨¹⁾
木村 暁夫¹⁾ 保住 功¹⁾ 村瀬 全彦³⁾ 犬塚 貴¹⁾

要旨：症例は 45 歳女性で、発熱、意識障害、全身性けいれんを主訴に来院した。症状、経過、検査所見から非ヘルペス性脳炎と診断し、ステロイドパルス療法をおこない、意識障害や自律神経障害が急速に改善した。後遺症として、全身性けいれんと約 8 年間の逆行性健忘と前向き健忘をみとめた。最近、非ヘルペス性脳炎の背景には何らかの感染あるいは感染にともなう自己免疫的機序が想定されており、抗グルタミン酸受容体 (GLUR) $\epsilon 2$ 抗体や抗 VGKC 抗体の関与が報告されている。本例では、抗 GluR $\delta 2$ および $\epsilon 2$ IgM 型自己抗体が髄液、血清中で陽性で、経過とともに髄液中の IgM 抗体が陰転化した。本例は、MRI で明瞭な病変を示しており、このような画像所見を呈し、抗 GluRe 2 , $\delta 2$ 抗体陽性であった非ヘルペス性脳炎ははじめてであり報告する。

(臨床神経, 45: 657—662, 2005)

Key words：抗 GluR $\delta 2$ 抗体, 抗 GluRe 2 抗体, 非ヘルペス性脳炎, てんかん, ステロイドパルス療法

はじめに

非ヘルペス性辺縁系脳炎 (acute limbic encephalitis, ALE) の概念は、1994 年、楠原ら¹⁾により提唱された。海馬、扁桃体を中心とする大脳辺縁系に限局した病変を頭部 MRI 上みとめる急性発症の脳炎で、いずれも発熱、意識障害で発症し、生命予後は良好である。後遺症として健忘症候群をみとめ、単純ヘルペス感染や傍腫瘍性のもは否定的とされる脳炎である。他方、MRI 上、明瞭な病変を欠く類似の報告があり、湯浅ら²⁾は、non-herpetic, non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis (MRI Negative) (NHNP-ARLE (N)) と呼んだ。亀井ら³⁾は比較的若い女性で発症している点、辺縁系にとどまらずより広汎に SPECT 所見を呈することから acute juvenile female non herpetic encephalitis (AJFNHE) と呼んでいる。いずれも辺縁系症状を中核としていることにはかわらず、原因は不明のままである。

一方、辺縁系を侵す疾患としては、いくつかの要因が知られており、ヘルペス属のウイルス^{4)~7)}や、エンテロウイルス⁸⁾、LaCrosse ウイルス⁹⁾による辺縁系脳炎や傍腫瘍性辺縁系脳炎¹⁰⁾、橋本病¹¹⁾、Sjögren 症候群¹²⁾、SLE¹³⁾、Morvan 症候群¹⁴⁾などの自己免疫性疾患にともなうものなどがある。ALE, NHNP-LE, AJFNHE のいずれも、腫瘍やヘルペス属ウイルス、自己免疫性疾患にともなう辺縁系脳炎を除く原因の特定されていない辺縁系脳炎と定義²⁾されている。その病態

の背景には何らかの感染および感染にともなう自己免疫的機序が想定され、極期を乗りきれば予後良好で、ステロイド療法¹⁵⁾や血漿交換療法が奏功するとされる。

われわれは、非ヘルペス性脳炎の 1 例において、血清、髄液中に抗 GluR $\delta 2$ および $\epsilon 2$ IgM 型自己抗体を検出し、経過とともに髄液中の IgM 抗体が陰転化したことを経験した。抗 GluR $\delta 2$ および $\epsilon 2$ 抗体が、本症の発症や病態に関与する抗体と考え報告する。

症 例

患者：45 歳，女性。

主訴：意識障害，けいれん。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：5 年前，Basedow 病，現在は甲状腺機能正常である。

現病歴：2003 年 8 月 1 日より全身倦怠感を自覚し，1 週間ほど持続した。8 月 6 日，午前 9 時頃，自宅で意識消失をともなうけいれん発作が生じたため，近医に救急搬送された。近医来院時には，38.3℃ の発熱，軽度の意識障害をみとめた。頭部 CT および頭部 MRI に異常はみとめなかったが，髄液検査では，42/ μ l と単核球優位の細胞数増加をみとめた。近医に入院後も，持続時間 30 秒程度の全身性間代性痙攣が頻発した。急性脳炎と診断され，抗生物質，アシクロビルを投与されていた。けいれんに対しては，バルプロ酸ナトリウム 400mg/日を

¹⁾岐阜大学大学院医学研究科 神経統御学講座 神経内科・老年学分野〔〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1—1〕

²⁾国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部・小児科〔〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山 886〕

³⁾羽島市民病院 神経内科〔〒501-6206 岐阜県羽島市新生町 3 丁目 246〕

(受付日：2004 年 11 月 4 日)

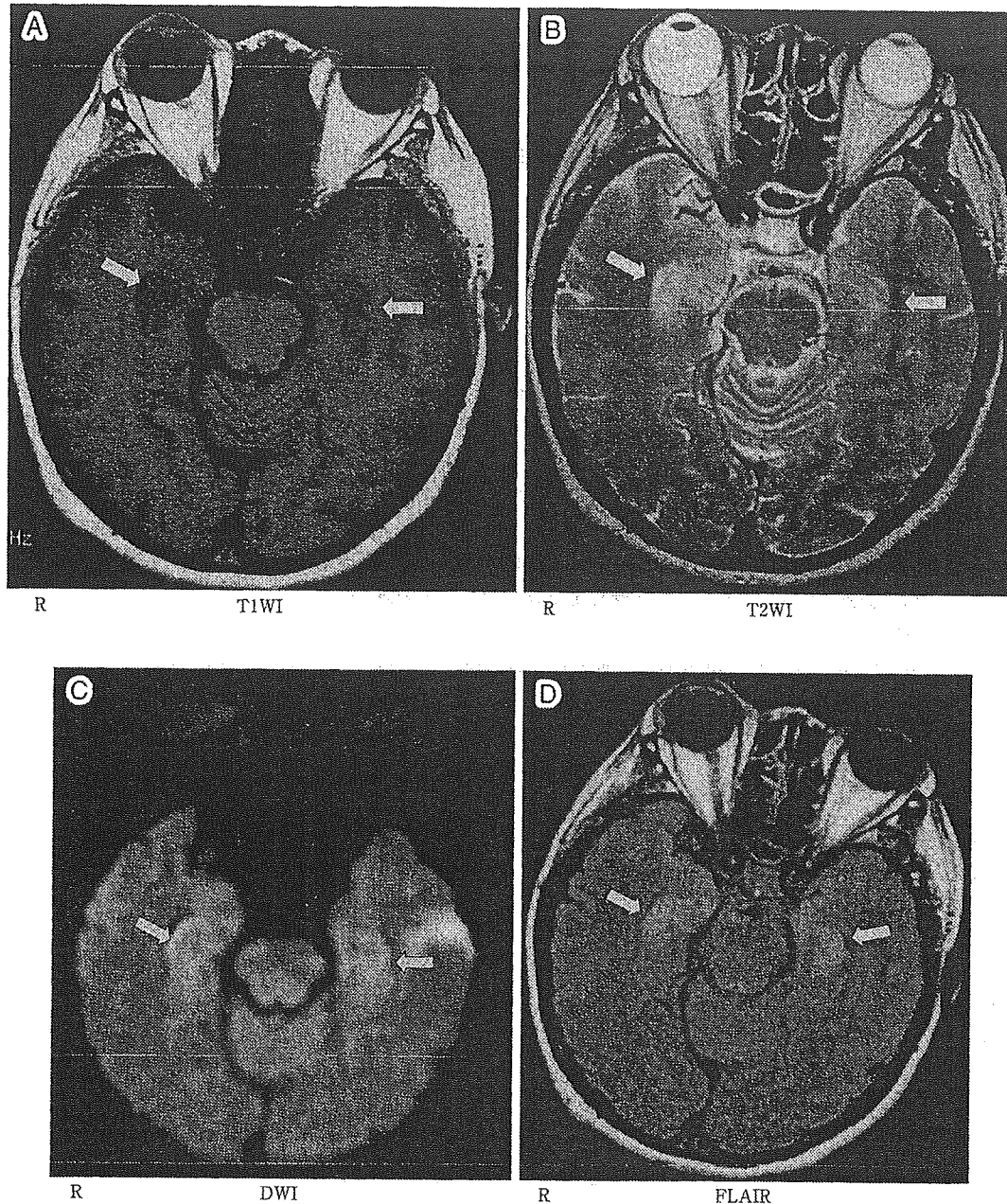


Fig. 1 A, B, C, D : Axial brain MRI on day 8.

Axial brain MRI demonstrated low intensity in bilateral temporal lobes on T1 weighted image, and high intensity in bilateral temporal lobes on diffusion, T2 weighted and FLAIR images on day 8.

内服したがおさまらず、けいれんのコントロールに難渋し、意識障害が遷延するため、精査加療目的で8月14日当科に入院した。

入院時現症：体温 38.2℃ と発熱をみとめ、呼吸、循環状態は不安定で、発作的に 140~150/min 程度の洞性頻脈を呈した。神経学的には、JCSL-3 程度の軽度の意識障害、意識の変容がみられた。また天井に丸いものがみえるという幻視と思われる訴えがみられた。眼球運動は、両側上転、外転、下転に軽度制限がみられ、水平性注視性眼振をみとめた。四肢の失調はみとめなかったが、軽度の体幹失調をみとめた。明らかな麻痺をみとめなかったが、四肢の腱反射は亢進し、両側 Babinski 徴候陽性であった。項部硬直はみとめず、Kernig 徴候陽性であった。前兆に消化器症状や線香のような臭いがするという幻臭をともなう全身性けいれん発作をくりかえした。

検査所見では、WBC 13,800/mm³、CRP 1.30mg/dl と白血球の増加と軽度の炎症反応をみとめた。また Na 128mEq/L と低 Na 血症をみとめた。血液ガス分析では、PCO₂ 59mmHg と急性期に高二酸化炭素血症をみとめた。甲状腺機能は正常で、甲状腺自己抗体については、抗 TPO 抗体が軽度陽性で、抗サイログロブリン抗体は陰性であった。また抗核抗体は陰

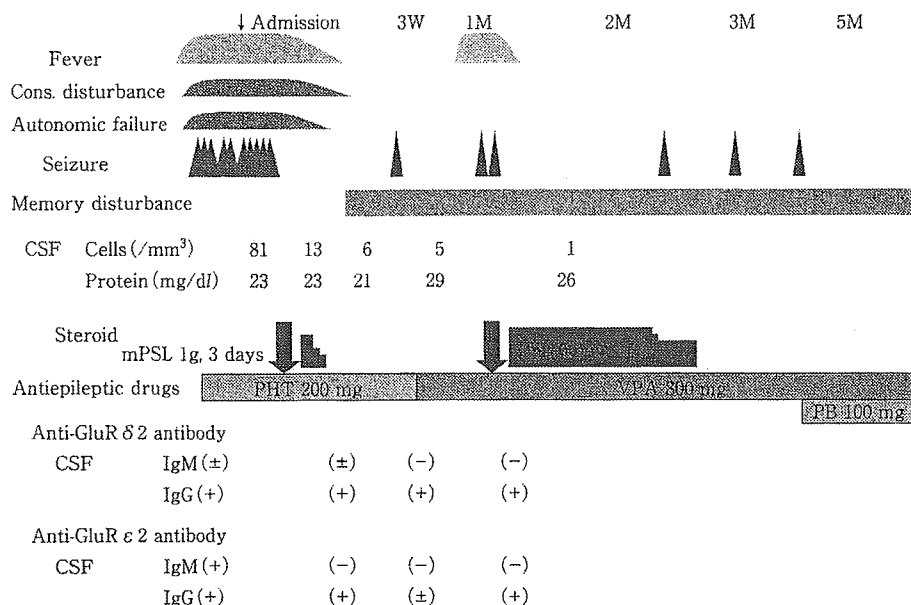


Fig. 2 Clinical course and autoantibodies to GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$.

mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone

PHT : phenytoin, VPA : sodium valproate, PB : phenobarbital

Anti-GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$ autoantibodies are detected by Western blotting.

(+) : Band is clearly seen, presence of autoantibodies,

(-) : absence of autoantibodies

(\pm) : Band is seen, but not so clearly in Western blotting

We detected IgM and IgG autoantibodies to GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$ in the CSF and serum. In addition, the antibodies normalized in the CSF with clinical course.

性で、抗 SS-A, 抗 SS-B 抗体も陰性であった。免疫グロブリンには異常をみとめず、HIV 抗体も陰性であった。腫瘍マーカー、胸腹部骨盤部 CT、マンモグラフィに異常はなく、全身の FDG-PET をおこなったが、悪性腫瘍を示す所見はみとめられなかった。髄液検査では、外観は水様透明で、初圧 190 mmH₂O と上昇傾向を示し、細胞数 81/ μ l と単核球優位の細胞数増加がみられたが、蛋白は正常であった。髄液細胞診では異常なく、髄液中の HSV-1, CMV, VZV の IgM 抗体は陰性で、IgG 抗体の有意な変動もみとめなかった。また HSV-1, CMV, HHV-6 ゲノム PCR についても陰性であった。また髄液中の腫瘍マーカーや抗 TPO 抗体、サイログロブリン抗体も陰性であった。抗神経組織抗体については、既知の傍腫瘍性症候群にともなう抗体やラット脳をもちいた免疫組織化学的方法では陰性であった。

脳波は、徐波化をみとめ、右側頭葉を起源とし、全般化する発作波をみとめた。頭部 CT には異常をみとめず、発症 3 日目に撮影された頭部 MRI では、とくに異常をみとめなかったが、発症 8 日目に撮影された頭部 MRI では、両側海馬、扁桃体に T₁ 強調画像で低信号、拡散強調画像、T₂ 強調画像、FLAIR 画像で同部位に高信号域をみとめた (Fig. 1)。ガドリニウム造影頭部 MRI では、とくに異常をみとめなかった。発症早期の SPECT では、両側側頭葉内側面の血流増加と小脳の血流低下をみとめた。

経過：臨床症状、経過、検査所見から非ヘルペス性脳炎と診断した。アシクロビル 1,500mg/日を 14 日間、抗生物質、 γ グロブリンに加え、自己免疫的機序を想定し、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1g/日、3 日間) を 1 コールおこなったのち、デキサメサゾン 8mg 筋注から漸減したところ、入院時にみとめた発熱、意識障害、眼球運動障害、眼振、体幹失調はすみやかに改善し、幻視の訴えもみられなくなった。呼吸、循環状態は安定化し、高二酸化炭素血症も改善した。腱反射の亢進や Babinski 徴候もステロイドパルス療法後、1 週間で改善した。意識清明となってからは、失見当識と約 8 年間の逆行性健忘と前向性健忘をみとめ、現在も遷延している (Fig. 2)。

けいれんのコントロールは困難を極め、フェニトインでは白血球、血小板の減少がみられ、ゾニサミドでは、著明な顆粒球減少をきたしたため、バルプロ酸ナトリウム徐放錠 800mg 分 2 に変更した。血中濃度が有効濃度に達しているにもかかわらず、9 月中旬ごろから発熱と、全身性けいれんが頻発するようになった。脳炎の再燃と考え、2 回目のステロイドパルス療法をおこない、その後は、プレドニゾン 60mg/日から漸減したところ、解熱し、けいれんの発作回数も激減した。意識障害改善後、改訂長谷川式痴呆スケール (HDS-R) では、10 点前後であったが、10 月中旬には、HDS-R で 20 点まで改善し退院し、発症から約 6 カ月後には 25 点にまで改善した。

けいれんについては、退院後も月1回程度のけいれん発作をみとめたので、フェノバルビタール100mg/日を加えたところ、発症約6カ月後からしだいにけいれん発作が消失した。

発症急性期の髄液および血清の抗GluR δ 2, ϵ 2抗体を測定したところ、髄液、血清ともにIgM型自己抗体陽性で、髄液のGluR δ 2および ϵ 2 IgM型自己抗体は、経過とともに陰性となった。血清GluR δ 2および ϵ 2抗体については、発症から5カ月後でもIgM, IgG抗体が陽性のままであった。

考 察

本例は、臨床検査上、血清甲状腺自己抗体が軽度陽性ではあるものの、髄液中では陰性で、甲状腺機能も正常であることから、橋本脳症は積極的には考えにくい。臨床症状、経過、MRI画像所見から、楠原ら¹⁾のいう非ヘルペス性辺縁系脳炎(ALE)に類似した非ヘルペス性脳炎と診断した。ALEの特徴は、海馬、扁桃体を中心とする大脳辺縁系に限局した病変を頭部MRI上みとめる急性発症の脳炎で、発熱、意識障害で発症し、生命予後は良好で、後遺症として健忘症候群をみとめ、単純ヘルペス感染や傍腫瘍性のもは否定的である原因不明の脳炎である。症例の蓄積が進む中で、本邦では、湯浅ら²⁾が、頭部MRI画像で明瞭な所見を呈するものを、non-herpetic non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis (MRI Positive) (NHNP-ARLE (P))と呼び、経過や臨床像が類似でありながら、明瞭な画像所見のみを欠く症例の存在を指摘し、これをNHNP-ARLE (N)と分類した。他方、亀井ら³⁾は、同じくMRIなどの明瞭な画像所見を呈さず、比較的若い女性に好発する予後良好の脳炎をAJFNHEと呼んでいる。亀井らの症例は、SPECTなどの所見が辺縁系だけにとどまらず、より広汎な所見を呈することを指摘し、辺縁系という語を省き非ヘルペス性脳炎と記載しているが、いずれの症例も辺縁系を中心におかすことにはかわらず、またわれわれの症例も臨床症状からみると、急性期に軽度の小脳失調をとともうものの、臨床症状、経過などから考えると辺縁系症状が中核にある広義の辺縁系脳炎と考えた。

最近、根本ら¹⁰⁾は、NHNP-ARLE (N)の3症例において、全例で血清抗GluRe2 IgM型抗体陽性で、血清抗GluRe2 IgG型自己抗体が2例に陽性、髄液中のIgM抗体が1例で陽性であったとはじめて報告し、ウイルス感染あるいは、感染後の自己免疫的機序が背景にあることを想定している。

非ヘルペス性辺縁系脳炎は、急性期には、本例同様に自律神経障害がいちじるしいばあいが多く、気管切開をふくむ呼吸器管理が必要¹⁾となることも少なくない。ステロイドパルス療法¹⁵⁾や血漿交換療法が奏功し、極期を乗りきれば、比較的前後良好な経過をたどることが知られている。しかし、後遺症として、難治性のけいれんや逆行性および前向き健忘、精神症状をみとめるばあいがあり、社会復帰の妨げとなっている。

画像所見については、発症3日目の頭部MRIではまったく異常所見をみとめなかったが、8日目の頭部MRIでは、拡散強調画像、T₂強調画像、FLAIR画像で海馬、扁桃体をふくむ

両側辺縁系に高信号領域をみとめ、SPECTでは両側側頭葉内側面の血流増加と小脳の血流低下をみとめた。またステロイドパルス後、症状が軽快傾向を呈しているにもかかわらず、発症から19日目の頭部MRIでは、両側辺縁系の高信号は増強の傾向を呈した。その後、発症から4カ月後の頭部MRIでは、同部位の高信号は消失した。この画像上の変化と臨床症状の乖離については、今後の検討が必要であるが、少なくとも同一症例で時期によっては、MRI画像上、辺縁系に異常が捉えられない時期があることを示している。

非ヘルペス性辺縁系脳炎の背景には何らかの感染あるいは感染にとともう自己免疫的機序が想定されており、近年、抗VGKC抗体^{18)~20)}や抗GluRe2抗体¹⁶⁾の関与を示唆する報告がなされている。

抗VGKC抗体については、ニューロミオトニアやMorvan症候群にとともう辺縁系脳炎の症例で陽性の報告があったが、ニューロミオトニアをとともなわない、いわゆる非ヘルペス性辺縁系脳炎^{18)~20)}においても報告が相次いでいる。

一方、抗GluRe2抗体については、根本ら¹⁰⁾が、非ヘルペス性辺縁系脳炎との関係を示す報告をしたのが最初である。MRI上、辺縁系の画像所見を欠く点が本例とことなるが、臨床像や経過という点では同様と思われる。その後、湯浅らは、これらの症例をNHNP-ARLEと呼んでいるが、根本らの症例と本例は、MRI上の辺縁系の画像異常の有無という点で区別するよりも、むしろ抗GluRe2抗体を生じた免疫学的な病態の共通性をみいだせる。

GluRチャネルは、中枢神経系における速い興奮性シナプス伝達を担う分子群である。GluRチャネルサブユニットには、分子多様性が存在し、薬理的には、AMPA型、カイニン酸型、NMDA型に分類されるが、GluR δ 2については、小脳プルキンエ細胞に限局して発現²¹⁾することがわかっているが、その機能は、現在のところ不明である。

GluRe2は、胎生期には全脳に存在するが、生後は前脳に局在するNMDA受容体型GluRの一つである。NMDA型GluRは、シナプス可塑性、記憶学習、神経パターン形成、自発行動などの重要な働きを担っている²²⁾。また、中枢神経系疾患の病態にもGluRは深く関与し、内側側頭葉てんかんでは、興奮性シナプス結合の再構成による反回性興奮回路の形成に関与していると考えられている。

抗GluR抗体については、いくつかの疾患との関連が報告されている。抗GluRe2抗体は、小児の進行性慢性持続性のてんかんを呈するRasmussen脳炎²³⁾で高率に陽性であるが、急性脳炎や非進行性の慢性持続性部分てんかんでも陽性を示すこと²³⁾が報告されており、中枢神経系での自己免疫反応の関与を示す抗体と考えられている。また、抗GluR δ 2抗体は、Opsoclonus-Myoclonus症候群²⁴⁾で高率に陽性を示すことが報告されている。

本例では、抗GluR δ 2および ϵ 2 IgM型自己抗体が髄液、血清中で陽性で経過とともに髄液中のIgM抗体が陰転化した。また、血清中の抗GluR δ 2および ϵ 2 IgM, IgG抗体は発症から約5カ月後でもひき続き陽性である。根本ら¹⁰⁾は、発症7~

10 カ月後、血清、髄液中の IgM, IgG 抗体とも陰転化したと報告しており、本例においても抗体価の経時的な変化を追う必要がある。

臨床所見からは、軽度の体幹失調や SPECT で一時的な小脳の血流低下を示唆する所見があり、GluR $\delta 2$ の局在を考えると抗 GluR $\delta 2$ 抗体がこれらの病態に関与しているのではないかと考えた。また、辺縁系の症状やてんかんについては、抗 GluRe2 抗体が関与しているのではないかと考え、辺縁系症状を中核とする非ヘルペス性脳炎の病態に深く関与している可能性が高い抗体と考えた。

謝辞：抗神経抗体を測定していただきました新潟大学脳研究所神経内科 田中恵子先生に深謝いたします。また、貴重なご意見を賜りました国立精神・神経センター国府台病院神経内科 湯浅龍彦先生に深謝いたします。

本論文の論旨は、第 16 回日本神経免疫学会(2003 年 1 月, 東京)および、第 108 回日本神経学会東海・北陸地方会(2003 年 3 月, 土岐)において発表した。

文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司敏史, 加地正英ら：非ヘルペス性辺縁系脳炎の存在について。臨床神経 1994;24:1083—1088
- 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) 亀井 聡, 東郷将希, 三木健司ら：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 2003;59:173—178
- 4) 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)。神経進歩 2004;48:827—836
- 5) Shoji H, Wakasugi K, Miura Y, et al : Herpesvirus infection of the central nervous system. Jpn J Infect Dis 2002;55:6—13
- 6) Tattevin P, Schortgen F, de Broucker T, et al : Varicella-zoster virus Limbic Encephalitis in an Immunocompromised Patient. Scand J Infect Dis 2001;33:786—788
- 7) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al : Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. Ann Neurol 2001;50:612—619
- 8) 細矢光亮, 法化園陽一：非ヘルペス性辺縁系脳炎とエンテロウイルス。神経内科 2003;59:25—30
- 9) Sokol DK, Kleiman MB, Garg BP : LaCrosse Viral Encephalitis Mimics Herpes Simplex Viral Encephalitis. Pediatr Neurol 2001;25:413—415
- 10) Corsellis JAN, Coldberg GJ, Norton AR : "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. Brain 1968;91:481—496
- 11) 中村治雅, 床並房雄, 山崎正博：橋本脳症—本邦における症例報告と診断における問題点。臨床神経 2002;42:162—166
- 12) 井出俊光, 飯塚高浩, 篠原信也ら：Sjögren 症候群を合併した急性辺縁系脳炎の 2 例。神経内科 2003;59:121—127
- 13) Stübgen JP : Nervous system lupus mimics limbic encephalitis. Lupus 1998;7:557—560
- 14) Buckley C, Oger J, Clover L, et al : Potassium Channel Antibodies in Two Patients with Reversible Limbic Encephalitis. Ann Neurol 2001;50:73—78
- 15) 山本剛司：非ヘルペス性辺縁系脳炎と考えられた 5 例—ステロイドの有効性について—。神経内科 2003;59:137—144
- 16) 根本英明, 田丸ひろみ, 木村暁夫ら：抗 Glutamate Re2 抗体を認めた非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎の 3 例(会)。第 45 回日本神経学会総会 プログラム・抄録集 2004;281
- 17) 木村暁夫, 根本英明, 湯浅龍彦：若年女性に発症し呼吸器管理を要した非ヘルペス性辺縁系脳炎の 3 例。神経内科 2003;59:179—183
- 18) Schott JM, Harkness K, Barnes J, et al : Amnesia, cerebral atrophy, and autoimmunity. Lancet 2003;361:1266
- 19) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al : Potassium channel antibody-associated encephalopathy : a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain 2004;127:701—712
- 20) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al : Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. Neurology 2004;62:1177—1182
- 21) Araki K, Meguro H, Kishiya E, et al : Selective expression of the glutamate receptor channel $\delta 2$ subunit in cerebellar Purkinje cells. Biochemical and Biophysical Research Communications 1993;197:1267—1276
- 22) 森 寿, 三品昌美：グルタミン酸受容体チャネルの分子的多様性と機能調節機構。実験医学 1994;12:1405—1413
- 23) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al : Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 2003;61:891—896
- 24) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美ら：オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群における抗 GluR $\delta 2$ 自己抗体(会)。Neuroimmunology 2003;11:78

Abstract

A case of non-herpetic acute encephalitis with autoantibodies for ionotropic glutamate receptor $\delta 2$ and $\epsilon 2$

Yuichi Hayashi, M.D.¹⁾, Zenjiro Matsuyama, M.D.¹⁾, Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾,
Kenji Wakida, M.D.¹⁾, Tatsuma Hashizume, M.D.¹⁾, Akio Kimura, M.D.¹⁾,
Isao Hozumi, M.D.¹⁾, Masahiko Murase, M.D.³⁾ and Takashi Inuzuka, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Geriatrics, Division of Neuroscience, Gifu University Graduate School of Medicine

²⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

³⁾Department of Neurology, Hashima City Hospital

We report a 45-year-old woman admitted to our hospital due to fever, consciousness disturbance, and severe seizures. Based on her signs and symptoms and clinical course, a diagnosis of non-herpetic acute encephalitis was made. She received antibiotic drugs, acyclovir, γ -globulin, and steroid pulse therapy (methylprednisolone 1 g/day, 3 days). The patient's signs, symptoms and severe seizure showed marked improvement, but she still showed monthly seizure attacks and both anterograde and retrograde amnesia.

Viral infection and autoimmune response after viral infection may have been involved in non-herpetic acute encephalitis in our patient. Recently, autoantibodies to GluR $\epsilon 2$ and VGKC were reported in cases of non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE). In our patient, we detected IgM type autoantibody to GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$ in both the CSF and serum, and these antibodies normalized in the CSF with the clinical course. Autoantibodies to GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$ may be involved in the clinical symptoms and pathogenesis of non herpetic acute limbic encephalitis. This is the first report of MRI-positive non-herpetic acute encephalitis with autoantibodies to GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$.

(Clin Neurol, 45 : 657—662, 2005)

Key words : anti-GluR $\delta 2$ antibody, anti-GluR $\epsilon 2$ antibody, limbic encephalitis, seizure, steroid pulse therapy

症例報告

前篩骨洞粘表皮癌にともなう髄膜癌腫症の1例

林 祐一¹⁾ 松山善次郎¹⁾ 村井 道典²⁾ 下川 邦泰³⁾ 天野 雄平¹⁾
橋爪 龍磨¹⁾ 西田 浩¹⁾ 保住 功¹⁾ 犬塚 貴¹⁾

要旨：症例は、複視、眼瞼下垂と進行する下肢の筋力低下と疼痛をきたした65歳男性である。血清、髄液中のCA19-9の上昇、髄液中に免疫染色でCA19-9陽性の異型細胞をみとめた。18F-Deoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)、CTで全身腫瘍検索をしたところ、右前篩骨洞に腫瘍をみとめた。生検にて右前篩骨洞粘表皮癌と診断した。画像所見などから右前篩骨洞粘表皮癌が、眼窩内に浸潤する一方で、篩板を融解し髄膜癌腫症をきたしたと考えた。粘表皮癌は、唾液腺に好発する腫瘍であるが、きわめてまれに副鼻腔など唾液腺以外に発生するばあいがある。前篩骨洞は、解剖学的に眼窩と接する一方で、篩板を境とし髄腔内と接するため、髄膜癌腫症へ発展する可能性がある。われわれがこれまでに検索したかぎりでは、髄膜癌腫症から発見された副鼻腔粘表皮癌の報告はなく、貴重な症例と考え報告する。

(臨床神経, 45:422-425, 2005)

Key words: 粘表皮癌, 篩骨洞, CA19-9, 髄膜癌腫症, 副鼻腔CT

はじめに

粘表皮癌は、病理学的に、粘液産生する異型細胞、扁平上皮の特徴をもつ異型細胞、両者の中間に位置する異型細胞の3者が混在して存在する腫瘍であり、腺扁平上皮癌とは区別される。本腫瘍は、通常、唾液腺¹⁾²⁾に生じ、小唾液腺腫瘍の15.5%を占める³⁾とされているが、まれに副鼻腔⁴⁾、気管、気管支⁴⁾、肺⁵⁾、食道⁶⁾、膵臓⁷⁾、子宮頸部⁸⁾などに生じることが報告されている。われわれは、髄膜癌腫症で発見された右前篩骨洞原発粘表皮癌の1例を報告する。

症 例

患者：65歳、男性、刃物職人。

主訴：複視、眼瞼下垂、左下肢筋力低下。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：2002年1月、急性心筋梗塞。

現病歴：2001年10月、バス乗車中に、路面の白線が二重に見えることに気づいた。さらに11月には右側の眼瞼下垂と右眼が外転位となったため、近医を受診した。プレドニゾロン15mg/日を投与され、複視、右眼瞼下垂は一旦改善したが、2002年3月には、左下肢に筋力低下をきたし、しだいに階段を上れなくなり退職した。9月には、両側の眼球運動障害と複視、両側性の眼瞼下垂が出現したため、同医でプレドニゾロン

15mg/日をふたたび投与されたが無効であった。症状が進行するので、精査加療のため12月17日、当科に入院した。

入院時現症：一般身体所見には異常なく、とくに鼻閉などの鼻症状や頭痛をみとめなかった。神経学的所見では、第1眼位で右眼は外転位、左眼は正常で、右眼は軽度突出傾向をみとめた。瞳孔は正円であったが、瞳孔径は5mm/3mmと左右差をみとめた。対光反射は両側ともやや減弱し、眼球運動は右眼で全方向性に中等度の制限があり、左眼で軽度の内転、上転、下転制限をみとめた。左側優位の両側性眼瞼下垂をみとめたが、明らかな日内変動はみとめなかった。正中視では常に複視をみとめた。他の脳神経系に異常はみとめなかった。運動系では、下肢にのみ腱反射の低下をみとめ、病的反射はみとめなかった。左下肢近位筋優位の筋力低下(MMT4)をみとめ、歩行時には左足の拳上が悪く、躓き転ぶことが多かった。上肢、頸部に異常はみとめず、小脳系にも異常をみとめなかった。感覚系では、他覚的には異常をみとめなかったが、左側優位の両大腿の疼痛と両下腿のしびれ感をみとめた。自律神経系については、とくに異常はみとめなかった。項部硬直はみとめなかったが、Kernig徴候は両側陽性であった。

検査所見：血算・生化学検査では、膵・肝・胆道系酵素の上昇、炎症反応をみとめなかった。血清の腫瘍マーカーでは、CA19-9 254.1U/ml (基準値 \leq 37.0U/ml)、CEA 8.9ng/ml (\leq 5.0ng/ml)、DUPAN-II 180U/ml (\leq 150U/ml)と上昇をみとめたが、Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC)の上昇はみとめなかった。髄液検査では、初圧は90mmH₂Oで、細胞数

¹⁾岐阜大学大学院医学研究科 神経統御学講座 神経内科・老年学分野〔〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1〕

²⁾同 耳鼻咽喉科学分野

³⁾山内ホスピタル 病理

(受付日：2004年7月7日)

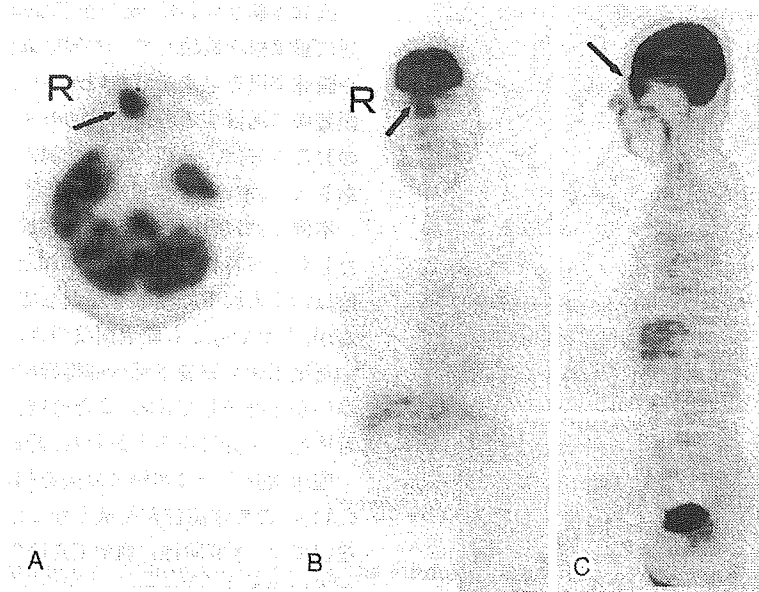


Fig. 1 A, B, C : Horizontal (A), coronal (B), and sagittal (C) FDG-PET images. These images revealed high glucose uptake in the right paranasal sinus.

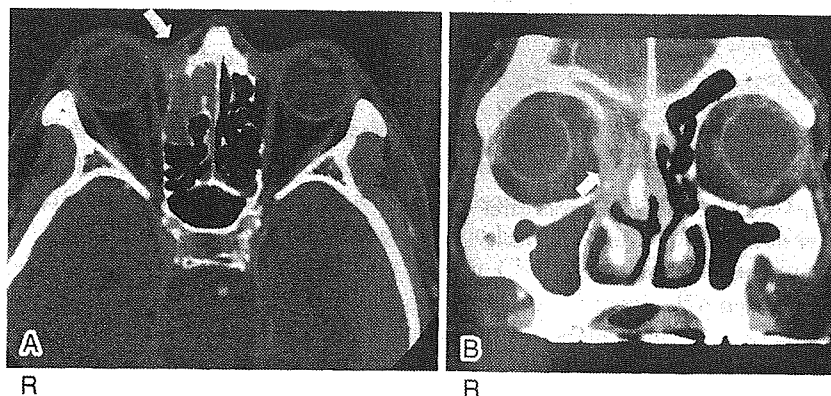


Fig. 2 A, B : Paranasal CT revealed a right ethmoidal tumor. The tumor invaded into the right orbit.

は $3/\mu\text{l}$ で絨毛様突起をもつ異型細胞をみとめた。蛋白 70mg/dl と軽度の上昇をみとめたが、糖は正常であった。髄液中の腫瘍マーカーは、CA19-9 7.600U/ml ($<5.0\text{U/ml}$)、CEA 35ng/ml ($<1.0\text{ng/ml}$)、DUPAN-II 760U/ml と上昇をみとめ、細胞診では、CA19-9をもちいた免疫組織学的検査で陽性の異型細胞をみとめた。膵・胆道系を中心に全身の腫瘍検索をおこなったが、膵・胆道系に異常はなく、全身の ^{18}F -Deoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)をおこなったところ右前篩骨洞に集積をみとめた (Fig. 1A, B, C)。頭部MRIで、右前篩骨洞にT₂強調画像で等信号、T₂強調画像で高信号の辺縁不整の陰影をみとめ、ガドリニウム造影MRIでは不均一に造影された。また右前篩骨洞の腫瘍は、副鼻腔CTで右眼窩内へ直接浸潤し (Fig. 2A, B)、一方で篩骨を融解する所見があり、髄腔内へ播種していることが

示唆された。耳鼻科的診察では、鼻腔内にポリープ様病変をみとめたため、同部位を生検した。病理学的には、異型性の強い扁平上皮と中間型の細胞が巣状ないし島状にみられるとともに、アルシアンブルーで染色される粘液産生する円柱細胞もみられたため、粘表皮癌 (high grade) と確定診断した (Fig. 3A, B)。また、脊椎の造影MRIも撮影したが、脊椎の腫大や神経根の腫大、造影効果はみとめなかった。

経過：下肢症状は急速に進行し、入院後約1カ月で立位を保持することが困難となり、大腿の疼痛も増強した。診断時すでに頭頸部癌取り扱い規約 (日本頭頸部腫瘍学会/編)⁹⁾によりTNM分類でT₄N_xM₁ stage IV C期であり、Performance status 3であったため、根治療法は望めず、緩和医療を選択し退院した。

退院時の所見としては、右眼が外転位で固定し、全方向性の

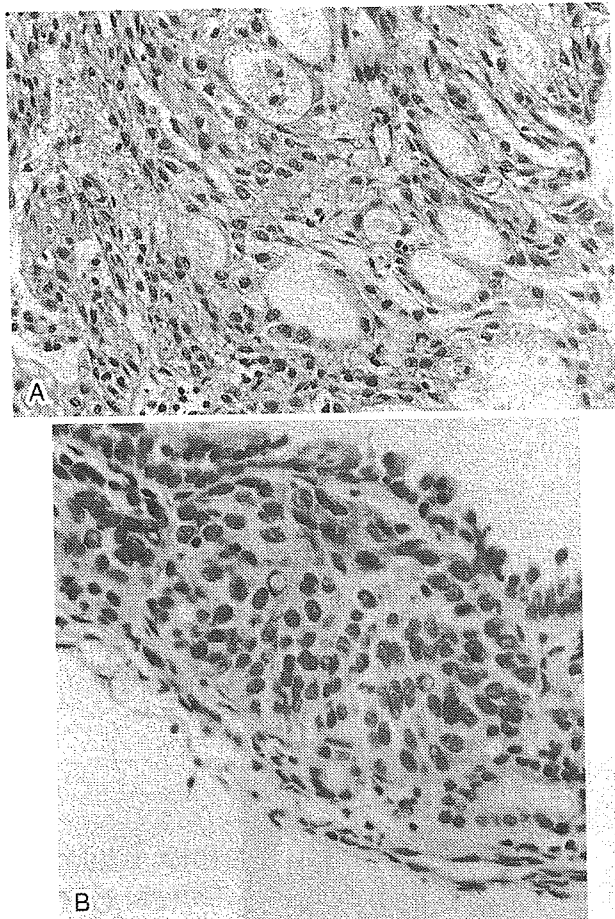


Fig. 3 A, B: HE staining $\times 400$. The mucoepidermoid carcinoma was composed of three types of cells: epidermoid, mucus-secreting, and intermediate cells.

高度の眼球運動制限へと進行した。左眼は内転および上転、下転の中等度の制限と外転の軽度制限をみとめこちらも進行性の経過を示した。右眼は入院時にも増して突出が明らかとなり、鼻根部がやや隆起して来た。他の脳神経系の異常所見はみとめず、頭痛や項部硬直もみとめなかった。運動系では両下肢の近位筋および遠位筋の筋力低下が進行し、MMT 2 程度となり、車椅子への移乗においても介助が必要となった。大腿の疼痛に対しては、塩酸モルヒネ徐放錠を十分量内服することによりコントロールした。

考 察

本例の臨床経過では、入院 18 カ月前から複視、右眼瞼下垂、右の核下性眼球運動障害が出現、両側性眼球運動障害へ進行した。その半年後には、下肢筋力低下を呈し、進行性の経過をとっている。右前篩骨洞原発粘表皮癌が、まず右眼窩内、つづいて左眼窩内に浸潤して眼症状を示す一方、篩板を融解して髄腔内に播種し、主に下肢症状を呈する髄膜癌腫症をきたしたものと考えた。

副鼻腔癌とりわけ、篩骨洞部に発生した腫瘍においては、早期に眼窩板を破壊して、本例にみられるような眼球運動障害や眼球突出を呈するばあいが多い。また一方で篩板を破壊し、頭蓋底に進展するのが一般的である。その意味で本例の症状のおこり方は、一般的な篩骨洞部の腫瘍の進展様式と同じである。

本例では、項部硬直がはっきりせず、下肢のみ異常所見をきたした点が特異であると思われた。髄液中に播種した腫瘍細胞は、くも膜下腔全般へ播種していると考えるのが妥当であるが、なかでもくも膜表面積のきわめて多く、髄液が澱みやすい馬尾周辺や脊髄下部へ腫瘍細胞が播種しやすかったのではないかと推測している。また今後、上肢や脳幹に症状がおよぶ可能性も十分にあると思われ、経過観察が重要と考えられる。

臨床検査上では本例の原因を知る上で、血清および髄液の CA19-9 の異常高値が契機となったが、副鼻腔にかぎらず粘表皮癌では、本例同様に血清 CA19-9 や CEA の高値をみとめるばあいがある。Okamura ら¹⁰⁾は、免疫組織化学標本で 27 例中 16 例に CA19-9 陽性細胞をみとめることを報告し、これらの腫瘍マーカーは、腫瘍内の腺組織から分泌されている可能性があるとして述べている。

画像上、右眼症状発症時に撮影した頭部 MRI では、すでに右前篩骨洞に腫瘍性病変が写っていたが、長期にわたり副鼻腔炎と思われていた。

一般に一側性副鼻腔病変を呈するばあい、悪性腫瘍、真菌症、菌性上顎洞炎などを鑑別する必要があるが、副鼻腔腫瘍は発見時にすでに TNM 分類で T3 ないし T4 と進行していることが多く、初期から副鼻腔造影 CT や腫瘍生検を積極的に起こさなくてはならないと必要がある。

副鼻腔癌は、病理学的に扁平上皮癌が約 90% を占め、本例でみとめられた粘表皮癌はきわめてまれである。長期間経過を追った報告としては、John⁸⁾の報告がある。John の報告する副鼻腔粘表皮癌 4 例は、いずれも進行性の経過を示し、外科的治療後も局所の再発をくりかえし、本例のように反対側の眼へ進展した例や前頭葉への進展が画像上確認されている例もあり、いずれも予後不良であった。しかし、いずれも神経症状の有無についての記載がなく、剖検所見もないため、病巣の正確な広がりや進展様式、治療法について今後の症例の蓄積がのぞまれる。

われわれのしらべたかぎりでは、髄膜癌腫症を契機に発見された篩骨洞粘表皮癌の例はなく、貴重な症例と思われ報告した。

謝辞：本例に対し、助言をいただきました愛知県がんセンター頭頸部外科 小川徹也先生、木澤記念病院放射線科 加古伸雄先生に感謝いたします。

本論文の論旨は、第 106 回日本神経学会 東海・北陸地方会 (2003 年 6 月 愛知) において発表した。

文 献

- 1) Stewart FW, Foote FW, Becker WF: Muco-epidermoid tumors of salivary glands. *Ann Surg* 1945; 122: 820-844

- 2) Spiro RH, Koss LG, Hajdu SI, et al: Tumors of minor salivary origin. A clinicopathologic study of 492 cases. *Cancer* 1973; 31: 117—129
- 3) John AC: Mucoepidermoid carcinoma of the ethmoid sinus. *J Laryngol Otol* 1977; 91: 527—533
- 4) 山脇 功, 安井修司, 川上雅彦ら: 気管支の mucoepidermoid carcinoma の1例. *肺癌* 1988; 28: 113—118
- 5) Wolf KM, Mehta D, Claypool WD: Mucoepidermoid carcinoma of the lung with intracranial metastases. *Chest* 1988; 94: 435—438
- 6) Kay S: Mucoepidermoid carcinoma of the esophagus: Report of two cases. *Cancer* 1968; 22: 1053—1059
- 7) 上村真一郎, 柴田雄司, 山本真一ら: 腺粘表皮癌の1例. *消化器外科* 2002; 25: 1885—1890
- 8) 福岡啓造, 片淵秀隆, 岩政 仁ら: 子宮頸部に発生した mucoepidermoid carcinoma. *産婦人科治療* 1989; 58: 718—721
- 9) 日本頭頸部腫瘍学会/編: 頭頸部癌取扱い規約. 改訂第3版, 金原出版, 東京, 2001
- 10) Okamura K, Kiyoshima T, Shima K, et al: Immunohistochemical expression of CA19-9 and CA 125 in mucoepidermoid and adenoid cystic carcinomas of the salivary gland. *Oral Oncology* 2002; 38: 244—250

Abstract

A case of meningeal carcinomatosis due to the ethmoid sinus mucoepidermoid carcinoma

Yuichi Hayashi, M.D.¹⁾, Zenjiro Matsuyama, M.D.¹⁾, Michinori Murai, M.D.²⁾, Kuniyasu Shimokawa, M.D.³⁾,
 Yuhei Amano, M.D.¹⁾, Tatsuma Hashizume, M.D.¹⁾, Hiroshi Nishida, M.D.¹⁾,
 Isao Hozumi, M.D.¹⁾ and Takashi Inuzuka, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Geriatrics, ²⁾Department of Otolaryngology,
 Division of Neuroscience, Gifu University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Pathology, Yamauchi Hospital

We report here a 65-year-old man with ptosis, diplopia, and progressive lower limb muscle weakness without nasal symptoms. CA19-9 and CEA were elevated in the serum and cerebrospinal fluid (CSF), but Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) was not. CA19-9-positive atypical cells were found in the CSF. A right ethmoidal tumor was discovered by paranasal CT and 18F-Deoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) studies. The ethmoidal tumor invaded to the orbits and disseminated into the CSF space through the cribriform plate. Biopsy demonstrated that the paranasal tumor consisted of mucoepidermoid carcinoma. We report here the first case of meningeal carcinomatosis due to mucoepidermoid carcinoma in the ethmoid sinus.

(*Clin Neurol*, 45: 422—425, 2005)

Key words: mucoepidermoid carcinoma, ethmoid sinus, CA19-9, meningeal carcinomatosis, paranasal CT

細菌性髄膜炎

和田 健二 中島 健二

はじめに

細菌性髄膜炎は細菌によっておきる髄膜の炎症である。細菌性感染症のなかでも最も重篤な感染症の一つであり、抗生剤の進歩にもかかわらず死亡率や後遺症の割合が高く、転帰が初期治療に左右されることから、Neurological Emergency に位置づけられる。従って、日常診療においては早期に髄膜炎症状を認識し、迅速に診断を行い治療開始することが大切である。

症状ならびに所見

成人では発熱、頭痛、嘔気、羞明等の症状がみられ、項部硬直、Kernig 徴候の髄膜刺激症状を認める。更には意識障害や局所神経症状を呈することがある。臨床症状として頭痛、発熱、項部硬直、意識障害がそろった例はむしろまれであり、少なくとも2つの症状を有する際には細菌性髄膜炎を疑う。

新生児や幼児では不機嫌、嘔吐、哺乳力の低下、顔色が不良や呼びかけに対する反応が悪い、呼吸の様子がおかしい等の症状で発症することが多い。高齢者では脳実質にも炎症が波及し、髄膜脳炎を呈することがあり、発熱、不穏・せん妄、意識レベルの低下等で発症することがある。また、頸椎症やパーキンソニズムを合併している際には、項部硬直の判定が困難となる。頭部を他動的に左右に回転した時や、後屈した時には抵抗はないが、前屈した時のみに抵抗を認めるものを項部硬直陽性と判断する。皮膚所見として、髄膜炎菌性髄膜炎の15~60%に、ウイルス性の発疹に類似した紅斑性丘疹や点状出血斑が認められる。

表 1 細菌性髄膜炎の鑑別診断

単純ヘルペス脳炎	リケッチア感染症
脳膿瘍	真菌性髄膜炎(特にクリプトコッカス)
硬膜下・硬膜外膿瘍	結核性髄膜炎
くも膜下出血	真菌感染
ライム病	抗精神病薬による悪性症候群

診断

細菌性髄膜炎診断のための検査

本疾患の診断においては表1のような疾患との鑑別を考慮した上で、髄液検査により各種髄膜炎との鑑別を行う。よって本疾患の診断には髄液検査が不可欠であり、禁忌でない限り腰椎穿刺による髄液検査を行う。検査を施行するにあたっては頭部CTを施行すべきで、特に、意識障害、局所神経脱落症状、痙攣発作やうっ血乳頭が認められる例や、免疫不全や中枢神経疾患を有する例には頭蓋内占拠病変の有無を確認し、腰椎穿刺の適応を決定する。

髄液検査では脳脊髄圧、概観、細胞数、蛋白値、糖値を参考に各種髄膜炎と鑑別する。成人の髄液中の白血球は単核球(リンパ球, 単球)0~5/mm³であり、5/mm³より多い際には異常とみなす。感染のない正常人の髄液には好中球は存在しない。成人の髄液中蛋白量の正常上限は50 mg/dl であり、蛋白量は血液脳関門を障害するような疾患で非特異的な上昇がみられる。髄液中の糖値は正常では血清値より低く、血清値の約65%である。高血糖時では髄液糖値も増加し、髄液糖値低下を覆い隠してしまうことがある。その際には血清糖値と髄液糖値を比較し判断する。髄液:血清糖値比が0.6を下回る際には、髄液糖値の低下と判断する。細菌性髄膜炎の髄液検査所見は、典型例では脳脊髄初圧の上昇がみられ、髄液外観は混濁している。好中球優位の細胞増多がみられ蛋白値は増加する。糖値の減少(40 mg/dl 以下または髄液:血清糖値比<0.4)がみられ、以上の所見がそろえば細菌性髄膜炎を強く示唆する。しかしながら細胞増多を認めなかった例や、糖値が低下していない例等の非典型例が報告されているので、注意が必要である。また、ウイルス性髄膜炎では一般にリンパ球優位の細胞増多が見られるが、リステリア髄膜炎のように、リンパ球優位の細胞増多がみられる例や、病初期にリンパ球優位の細胞増多を認める急性細菌性髄膜炎がある。

わだ けんじ 鳥取大学/脳神経内科
なかしま けんじ 同 教授

0289-0585/05/¥500/論文/JCLS

表 2 細菌性髄膜炎の主要起炎菌と患者年齢の関係

患者年齢	起炎菌
生後1週間以内(新生児)	B群溶連菌, 大腸菌, リステリア菌
1週間以後~3ヵ月まで	B群溶連菌, 大腸菌, リステリア菌
3~6ヵ月まで	インフルエンザ菌, 肺炎球菌, B群溶連菌
6ヵ月~6歳まで	インフルエンザ菌, 肺炎球菌
6~60歳以上	肺炎球菌, 髄膜炎菌
院内発症	黄色ブドウ球菌, グラム陰性桿菌

表 3 肺炎球菌性髄膜炎の危険因子

肺炎	脾臓摘出
中耳炎・乳突炎	低ガンマグロブリン血症
副鼻腔炎	多発性骨髄腫
頭部外傷	糖尿病
髄液漏出	臓器移植
アルコール中毒	血液透析
鎌状赤血球症	

その他、無菌性髄膜炎との鑑別において、髄液中の乳酸値上昇(>4.2 mmol/l)、血清や髄液中CRPの上昇は細菌性髄膜炎を示唆する所見であるが、他の因子により上昇することもある¹⁾。

■ 起炎菌同定のための検査

● 血液培養

細菌性髄膜炎が疑われた時には血液培養を直ちに行う。特に腰椎穿刺が適応とならない症例においては、血液培養が重要になることがある。

● 髄液グラム染色, 細菌培養

髄液が得られた症例においては、直ちに髄液のグラム染色を行い塗抹標本の検索を行うべきである。米国感染症学会(IDSA)のガイドラインではグラム染色を施行し、標的抗生剤投与を開始するよう促している²⁾。また、髄液培養も同時に行い、起炎菌同定ならびに感受性検査を行う。塗抹検査や培養検査による起炎菌検出率は70~85%とされている²⁾。しかし、抗生剤開始後の髄液での検出率は20%以下であるので¹⁾、起炎菌検索には抗生剤投与前の髄液にて検索を行うのが望ましい。

● ラテックス凝集反応

ラテックス凝集反応による細菌莢膜多糖類を標的とした細菌抗原検出は測定が迅速であり、感度がよく、起炎菌の同定に有用である。グラム染色や髄液培養の結果が陰性で、抗生剤投与を受けた例にも有用とされるが、なるべく治療前に検査することが望ましい。また、偽陽性が出る可能性や、薬剤感受性や耐性菌判別不能等の欠点もある^{3,4)}。

● PCR

最近では、PCR法によって起炎菌同定の試みがなされている⁵⁾。測定が迅速である上、耐性菌が判断できる利点があるが、本邦において実用化している施設は限られる。

■ 画像診断

近年、画像診断が進歩しMRI検査は細菌性髄膜炎の診療に有用である。頭部MRIでは炎症が波及したくも膜や軟膜の血流増加を反映し、ガドリニウム造影T1強調画像で髄膜増強効果がみられる。拡散強調画像(DWI)では膿瘍と嚢胞性脳腫瘍との鑑別に非常に有用であり、血管炎による脳梗塞、硬膜下膿瘍等が異常信号として検出される。また、膿性髄液がニボーを形成した高信号として検出されることがある。FLAIR画像は髄液腔や脳皮質の異常の観察に有用である。MRI検査は、髄膜炎の重症度や炎症の分布、血管炎の合併症等の評価が可能で、治療効果判定にも有用とされている⁶⁾。

■ 合併症

本疾患は、脳血管障害(脳梗塞, 脳出血), 脳浮腫, 水頭症, 敗血症, 播種性血管内凝固症候群(DIC), 全身性炎症性反応症候群(SIRS)等の重篤な全身合併症を生じることがあり、全身状態を把握するための検査が適宜必要である。

起炎菌

髄膜炎の起炎菌は表2に示すように発症年齢により異なっており、初期治療の際には年齢を考慮し、治療薬を選択する必要がある。成人における細菌性髄膜炎は肺炎球菌によるものが多く、表3にその危険因子をあげておく。

治療

■ 抗生剤の選択

細菌性髄膜炎が疑われた時には、髄液グラム染色の結果が陽性であれば、その結果を考慮し標的抗生剤を開始する。また、グラム染色の結果が陰性であれば培養検査を待たず、年齢や基礎疾患等を考慮して起炎菌を想定し、経験的抗生剤選択を行い、直ちに投与を開始するのが原則である。また、髄液中への薬物移行が悪いので、経口投与せずに全身投与すべきである。

従来、成人における本疾患の起炎菌未確定時の抗生剤の第一選択薬は、アンピシリン(ABPC)とセフトキサシム(CTX)またはセフトリアキソン(CTRX)の併用とされてきた。しかしながら、本邦においても髄膜炎起炎菌の耐性化は進んでおり、バンコマイシン(VCM)やカルバペネム系等の抗生剤が選択される機会が増加してきている。海外に

表 4 各種起炎菌に対する抗生剤の選択⁹⁾

起炎菌	第一選択	第二選択	
肺炎球菌	ペニシリン感受性 (MIC ≤ 0.1 μg/ml)	ペニシリン系	第三世代セフェム系 カルバペネム系
	中間 (0.1 < MIC ≤ 1.0 μg/ml)	第三世代セフェム系	カルバペネム系
	ペニシリン耐性 (2.0 μg/ml ≤ MIC)	カルバペネム系	第三世代セフェム系 +バンコマイシン
インフルエンザ菌	βラクタマーゼ非産生	アンピシリン	第三世代セフェム系 アズトレオナム
	βラクタマーゼ産生	第三世代セフェム系	アズトレオナム
	βラクタマーゼ非産生 アンピシリン耐性	第三世代セフェム系	アズトレオナム
髄膜炎菌	ペニシリン系	第三世代セフェム系 クロラムフェニコール	
腸内細菌	第三世代セフェム系	アズトレオナム カルバペネム系	
緑膿菌	セフトジジム	アズトレオナム カルバペネム系	
リステリア菌	ペニシリン系	ST 合剤 カルバペネム系	
連鎖球菌(B群)	ペニシリン系	カルバペネム系	
黄色ブドウ球菌	MSSA	クロキサシリン	バンコマイシン
	MRSA	バンコマイシン	テイコプラニン
表皮ブドウ球菌	バンコマイシン		

おいては、1999年に英国感染症学会(BIS)の作業部会が報告した成人における細菌性髄膜炎の診断・治療指針⁷⁾では、耐性菌の増加を受けてABPCとCTXまたはCTRXの併用で開始し、VCMを適宜増加することが記載されている。また、ペニシリン耐性菌については、カルバペネム系や広域キノロン系の抗生剤の投与について、考慮に入れてもよいかもしれないと指摘している。また、2004年の米国感染症学会(IDSA)によるガイドライン⁸⁾では、VCM投与については、ペニシリンやセフェム剤感受性菌に対しては推奨しないが、高度耐性菌に対しては、三世セフェム系と併用療法すべきで、VCM単独投与は避けるべきとしている。カルバペネム系は第二選択薬として位置づけている。イミベネム(IPM)とメロペネム(MEPM)の2剤について言及しているが、IPMは高頻度に痙攣誘発する恐れがあるため、その使用は推奨されていない。一方、MEPMについてはCTXやCTRXと同等の効果があり、これらの抗生剤の第二選択薬として推奨できるとしている。高度の薬剤耐性肺炎球菌に対しては第二選択薬として有効ではないかもしれないとしているが、標準療法耐性のグラム陰性菌に対しては有効であるかもしれないとしている。広域キノロ

ン系の使用については限定し、多剤耐性グラム陰性桿菌や、標準療法に反応がみられないか、または使用不可の場合のみに投与すべきとしている。

■ 抗生剤以外の治療

◎ 急性期副腎皮質ステロイド併用

抗生剤に細菌が死滅すると大量の炎症性サイトカインが放出されるため更に炎症反応が亢進し、これらの炎症反応は脳浮腫や頭蓋内圧亢進、血流低下や血管炎、神経障害を助長する。これらを抑制するため、抗生剤開始直前または同時にステロイドの短期投与が奨められていた。成人における最近の検討でもデキサメサゾンの早期併用は、本疾患の転帰を改善させると報告されている⁹⁾。また、就労や就業に関する予後においても、ステロイド剤使用群は未使用群に比べて予後良好であった¹⁰⁾。しかしながら、肺炎球菌以外の起炎菌による細菌性髄膜炎は少数例による検討のため、デキサメサゾン併用については有意な結果は得られていな

い。また、デキサメサゾンを投与する際には最初の抗生剤投与10~20分前か、少なくとも抗生剤と同時に投与すべきであり、既に抗生剤治療投与された症例に対して同剤投与は転帰に悪影響を及ぼす可能性がある。米国感染症学会のガイドラインでは、成人においては疑い例あるいは確定された肺炎球菌性髄膜炎の患者に対して推奨している。薬剤耐性菌に罹患した際の本剤投与は転帰に悪影響を及ぼす可能性があるが、一部の専門家は肺炎球菌性髄膜炎のすべての成人例に同剤投与を推奨している。その際にはリファンピシン追加投与等の治療内容を多少変更する方が望ましいとしている²⁾。本疾患におけるデキサメサゾン投与については、個々の症例でその適応を検討すべきである。

◎ 脳圧亢進

本疾患では脳圧が亢進することがあり、意識障害、Cushing現象(徐脈、高血圧)、散瞳、対光反射の消失、うっ血乳頭、外転神経麻痺、嘔気、吃逆等がみられ、最後には除脳硬直を呈することがある。脳圧亢進に対しては、ベッドを30°頭位を高くし、マンニトールやグリセオールの点滴静注を行う。また、デキサメサゾンの投与も脳圧亢進に効果的なことがある。

● 痙攣

小児の急性細菌性髄膜炎患者の30~40%,そして成人の肺炎球菌性髄膜炎の30%以上に痙攣がみられ,病初期の2~3日にみられる。局所の虚血性血管障害,発熱,脳圧亢進に伴う脳灌流の低下,低ナトリウム血症等の病態が関与している。また,抗生剤毒性によって引き起こされることもある。痙攣発作は重積状態に陥ることがあり積極的に治療する。痙攣がおこれば,まず気道を確保し,酸素投与や血圧維持等の全身管理を行い,ジアゼパムやフェニトイン等の抗痙攣剤を投与する。

● その他

重症感染症として,γグロブリン製剤やエンドトキシン吸着療法が,治療として選択される場合がある。

■ 治療指針

当施設においては,上記治療を踏まえ,以下のように成人における細菌性髄膜炎治療指針に従って治療を開始している。

- ① 起炎菌が未確定時にはABPC+CTXあるいはCTRXにて初期治療を開始する。
- ② 抗生剤投与と同時にデキサメサゾンを短期間併用する。
- ③ 症状増悪時および治療開始24時間後に髄液検査を再検査し,治療効果を判定し,臨床症状や髄液所見悪化時には耐性菌を考慮し,VCMやカルバペネム系の併用を考慮する。
- ④ 初回髄液培養からの起炎菌・薬剤感受性を基に抗生剤を変更する(表4)。
- ⑤ VCMに対して耐性の場合や副作用で使用不可の際には,リファンピシン使用を考慮する。
- ⑥ 重症度に応じてγグロブリン製剤の投与や,痙攣,脳浮

腫等の合併症に対して適宜治療剤を追加する。

■ 転帰およびその影響要因

■ 治療効果判定

抗生剤による治療開始後24時間または症状増悪時には,髄液検査を再検査し治療効果判定を行う。治療後24時間で髄液から菌が消失,または4日以内に髄液糖値量が正常化すれば著効と考える。72時間後も髄液中に細菌が認められれば感受性を基に薬剤を変更する。治療開始経過が順調な場合の治療期間の目安としては,髄膜炎菌で7日,インフルエンザ桿菌で7日,肺炎連鎖球菌で10~14日,B群連鎖球菌で14~21日,グラム陰性桿菌で21日,リステリア菌で21日以上といわれているが,個々の症例に応じて延長を考慮する。治療の中止は解熱,髄膜刺激症状の消失等臨床症状の改善,CRP陰性化,髄液細胞数が50/mm³以下となった時に考慮する。治療中止に伴い症状が再燃することがあり,経過観察に注意を払う必要がある。

■ 予後

抗生物質の進歩にもかかわらず本疾患の死亡率は15~35%と高く,後遺症も10~30%認められるといわれる^{11,12)}。成人における本疾患の予後不良因子として加齢,中耳炎・副鼻腔炎の存在,発疹の欠如,120/分以上の頻脈,入院時意識障害,起炎菌の血液培養陽性,赤沈亢進,血小板減少,髄液中細胞数1000/mm³以下が報告されている¹⁰⁾。

■ むすび

近年,髄膜炎起炎菌のうち,インフルエンザ菌や肺炎球菌に対するワクチン使用の有効性が示されている。本邦においてもワクチン導入が期待される。

文 献

- 1) Tunkell AR, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1267-84.
- 2) Saez-Llorens X, et al. Bacterial meningitis in children. Lancet. 2003; 36: 2139-48.
- 3) Camargos PA, et al. Blood stained cerebrospinal fluid responsible for false positive reactions of latex particle agglutination tests. J Clin Pathol. 1994; 47: 1116-7.
- 4) Tarafdar K, et al. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. Clin Infect Dis. 2001; 33: 406-8.
- 5) Saravolatz LD, et al. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2003; 36: 40-5.
- 6) 小栗卓也, 他. 髄膜炎によるMRI拡散強調画像. 神経内科. 2003; 59: 601-10.
- 7) Begg N, et al. Consensus statement on diagnosis, investigation,

treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. J Infect. 1999; 39: 1-15.

- 8) 齋藤 厚. 髄膜炎. 日本感染症学会・日本化学療法学会, 編. 抗菌薬使用の手引き. 協利企画; 2001. p. 50-5.
- 9) de Gans J, et al. European dexamethasone in adulthood bacterial meningitis study investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2002; 347: 1549-56.
- 10) van de Beek D, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. New Engl J Med. 2004; 351: 1849-59.
- 11) Durand ML, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med. 1993; 328: 21-8.
- 12) Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am. 1999; 13: 579-94.