

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎—オーバービュー

庄司 紘史

(Neuroinfection 12:28-32, 2007)

はじめに

1990年、単純ヘルペス脳炎（ヘルペス脳炎）の九州・沖縄地区の調査を開始したが、その過程で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE）が見出された。herpes simplex virus (HSV)へのpolymerase chain reaction (PCR), HSV抗体が陰性で、magnetic resonance imaging (MRI)上側頭葉内側-海馬・扁桃体にほぼ限局した病変を特徴とした^{1,4)}。ヘルペス脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎(paraneoplastic limbic encephalitis, PLE)とスペクトラムを組む新しい亜型と考えられ、大脳辺縁系が感染・免疫の場になっていることが注目された。2002年、非ヘルペス性辺縁系脳炎と類縁疾患に関する緊急検討会（国立国府台病院）、2004年第9回、2006年第11回、日本神経感染症学会における「非ヘルペス性辺縁系脳炎」をめぐるシンポジウムを経て病因論を含め大きく進展した。病因は多彩とされ、1症候群として捉えられ、病因別の名称に切り替わりつつある。ウイルス関連辺縁系脳炎、PLE, 自己免疫疾患性、glutamate receptor (Glu R)抗体関連、抗カリウムチャンネル(voltage-gated potassium channels; VGKC)抗体関連などが問題になっている。

1. 我々の施設での症例群

1994年の我々の原著4症例は、①急性辺縁系脳炎、②両側海馬・扁桃体などにMRI異常を示す、③髄液では軽度の細胞増加、蛋白増加を認め、④髄液からのPCR, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, or EIA)でHSV-1, -2陰性、⑤悪性腫瘍の合併はなく、傍腫瘍性症候群は否定的、⑥比較的経過は良好などで定義づけられる。

1996~2001年にかけての6例を追加報告⁵⁾したが、年齢的には18歳から73歳、平均40.5歳、2例を

除いて久留米近郊の発症である。臨床像は、発熱、意識障害、痙攣発作、近時記憶を中心とした記憶障害がみられ、髄液細胞増加は軽度にとどまっていた。ウイルス学的検査では、HSV-1, -2などヘルペスウイルス群PCR陰性、抗体価の検査で一部既感染と思われる所見を認めた。MRIでは、両側海馬・扁桃体の異常病変を示し、急性期で下角の狭小化（浮腫）を認め、回復期には下角の拡大（萎縮）がみられた（図1）。4症例においてSPECTを検討したが、MRI病変よりやや広いhypoperfusion領域を呈していた。脳波上、2例において急性期にperiodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs), periodic synchronous discharge (PSD)を示した。

ALE6例の急性期髄液で炎症性サイトカイン—tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , IL-6, interferon (IFN)- γ を測定し、ヘルペス脳炎と6例の急性期髄液を対照として比較した。ヘルペス脳炎ではIL-6, IFN- γ が増加していたのに対して、ALEではIL-6が軽度の増加を示したが、IFN- γ は検出されなかった（図2）。ALEの発症機序には直接のウイルス感染というより、免疫学的な発症機序を推論した。高橋ら⁶⁾も、2例のALEにおいて同様の髄液サイトカインの変化を報告している。

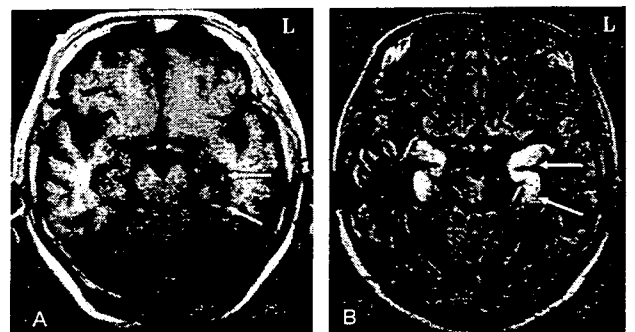


図1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎のMRI像。
A; T1強調像、B; FLAIR像、両側海馬・扁桃体の異常信号病変に注目（矢印、左のみ示す）。

月より意識レベル低下(200/JCS), 痙攣頻発, 発熱, 胸部X線において肺炎の増悪・肺門リンパ節腫大を認め, 縦隔リンパ節腫大に対して行った胸部CTで肺癌が疑われ, 経気管支的肺生検で小細胞癌と診断された。3月7日転院して経過観察されていたが, 状態が悪化し4月24日死亡, 剖検は了解されなかった。保存していた髄液を用いた免疫組織化学において, 大脳および小脳, 脳幹の広汎な神経細胞の主に核を染める, 既知の抗Hu, Ta(Ma2), Ma抗体などとは異なる抗神経抗体の存在が検出された。

本例の場合, MRIで両側海馬に局限した病変を示し, 髄液IL-6軽度増加, IFN- γ 正常のヘルペス脳炎例で, 併せて肺小細胞癌を合併し, 抗神経抗体が検出された症例である。ヘルペス脳炎とALE, 免疫機序によるPLEが共存した可能性が考えられる。Sharsharら²¹⁾の剖検例では, HSVと抗神経抗体の関連を言及している。Blumenthahlら²³⁾は, 異なる機序とされるが, ヘルペス脳炎とMa2関連のPLEを報告している。高齢者の担癌患者での同様な症例は増加する可能性があり, 追加症例が期待される。

4. ALEと周辺疾患 (表1)

表1. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と周辺疾患

- 単純ヘルペス脳炎
- ウイルス関連辺縁系脳炎
- 傍腫瘍性辺縁系脳炎
- 自己免疫疾患性辺縁系脳炎
- 急性可逆性辺縁系脳炎 (Glu R ϵ 2抗体)
- VGKC抗体辺縁系脳炎
- てんかん重積後
- 若年女性で好発する急性非ヘルペス性脳炎
- 非定型例

ウイルス関連辺縁系脳炎, PLE, 自己免疫疾患性, Glu R抗体関連, VGKC抗体関連などが問題になっている。ウイルス関連では, HSV, VZV, EBV, エンテロウイルスなどの報告がみられる²⁴⁻²⁷⁾。HSVでは, 前章でのPLE合併症例や一部抗体保有者(carrier)での報告など散見される^{28, 29)}。近年, human herpesvirus (HHV)-6の急性辺縁系脳炎の報告が増加している³⁰⁻³⁵⁾。幹細胞移植後や薬剤過敏性症候群などの免疫不全状態において発症しており, 健常者での発症とは異なると考えられるが, 海馬脳症(hippocampal encephalopathy)とも呼ばれ, 両側海馬などに選択性がある点で注目される。Glu R関

連では, Rasumussen脳炎を含め各種脳炎で広く陽性を示す^{36, 37)}。厚生労働省研究班における辺縁系脳炎での病因的解析が進んでおり, 統合失調症様症状の先行が少なくないことが明らかにされている。PLEでは通常亜急性である点, VGKC関連^{38, 39)}においては低Na血症, 脳症型が多いなどの特徴がある。橋本脳症において, 辺縁系脳炎・脳症型がみられる点注意が必要である⁴⁰⁾。

周辺疾患には, てんかん関連, 亀井ら⁴¹⁾は若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎(acute juvenile female non-herpetic encephalitis; AJFNHE)として, 精神症状を主徴とした, 急性発症し, 重篤な経過で慢性経過を辿るが最終的には経過のよびまん性全脳炎の一群の存在を報告している。痙攣重積やてんかん関連で類似の画像所見や髄液細胞増加を示す症例が散見され, 論議を呼んでいる⁴²⁾。亜急性や慢性の非定型例もみられる⁴³⁾。

まとめ

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎のオーバービューを試みた。海馬・扁桃体などに局限した辺縁系脳炎・脳症が臨床レベルで診断・治療が可能となった意義が大きく, 病態・病因別の解析が進んでいる。名称は病因別に切り替わりつつあり, ウイルス関連辺縁系脳炎, 傍腫瘍性辺縁系脳炎, 自己免疫疾患性辺縁系脳炎, Glu R抗体関連, VGKC抗体関連, てんかん関連, 非ヘルペス性急性脳炎などの名称が用いられている。鑑別には, HSV, HHV-6などのヘルペスウイルス群を含む各種ウイルスPCR・抗体検査, 腫瘍マーカー, SS抗体, 甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)抗体など自己免疫疾患, Glu R抗体, VGKC抗体などの検索がポイントになる。

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 34: 1083-1088, 1994.
- 2) Kaji M, Kusuhara T, Ayabe M, et al: Survey of herpes simplex virus infections of the central nervous system, including acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. Mult Scler 2: 83-87, 1996.
- 3) 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 2002 P119-123, 2002
- 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 48: 821-826, 2004.

- 5) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al : Non-herpetic acute limbic encephalitis : cerebrospinal fluid cytokines and resonance imaging findings. *Intern Med* 43 : 42-48, 2004.
- 6) 高橋輝行, 亀井聡, 三木健司, ほか : 非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎 (NHAE) の自検2例における髄液中サイトカインの検討. *臨床神経* 43 : 162-169, 2003
- 7) 「神経内科」特集 非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎をめぐる最近の話題—そのI 59 : 1-56, 2003.
- 8) 「神経内科」特集 そのII 症例集 59 : 112-194, 2003.
- 9) 吉川秀人, 山崎佐和子 : 非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎の小児例. *脳と発達* 35 : 429-431, 2003.
- 10) 野中道夫, 有吉直充, 庄内孝春, ほか : 非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎急性期にみとめられたCT perfusion画像の異常所見. *臨床神経* 44 : 537-540, 2004.
- 11) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, et al : Acute limbic encephalitis : A new entity? *Neurosci Lett* 394 : 5-8, 2006.
- 12) 宗像紳, 南雲清美, 正岡直樹, ほか : 脳炎治癒後に卵巣奇形腫が発見された非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎の1例. *神経内科* 59 : 112-116, 2004.
- 13) 井出俊光, 飯塚高浩, 鈴木則宏 : 自己免疫疾患を背景にもつ辺縁系脳炎. *神経内科* 59 : 31-37, 2003.
- 14) 渡辺春江, 反頭裕一郎, 長坂高村, ほか : 妊娠中に発症した非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎の1例. *神経内科* 59 : 117-120, 2003.
- 15) Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, et al : Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 55 : 1823-1828, 2000
- 16) 橋本由紀子, 福島和子, 田野しのぶ, 他 : 側頭葉てんかんを呈した非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎. *神経内科* 58 : 55-59, 2003
- 17) 塩見正司, 石川順一, 戸川正生, ほか : 頻回のけいれんを伴う急性脳炎における辺縁系病変, 血清・髄液ネオプテリン, 抗Glu ϵ 2抗体の検討(会). *Neuroinfection* 9 : 105, 2004.
- 18) 湯浅龍彦, 根本英明, 木村暁夫 : 精神症状で発症, 比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4症例の報告と考察. *神経内科* 59 : 45-50, 2003.
- 19) 根本英明, 高橋幸利, 湯浅龍彦 : 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). *Neuroinfection* 10 : 44-46, 2005.
- 20) 林祐一, 松山善次郎, 高橋幸利, ほか : 抗グルタミン酸受容体抗体 δ 2, ϵ 2をみとめた非ヘルペス性脳炎の1例. *臨床神経* 45 : 657-662, 2005.
- 21) Sharshar T, Auriant I, Dorandeu A, et al : Association of herpes simplex virus encephalitis and paraneoplastic encephalitis - a clinico-pathological study. *Ann Pathol* 20 : 249-252, 2000.
- 22) Hirai R, Ayabe M, Shoji H, et al : Herpes simplex encephalitis presenting with bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging, simultaneously complicated by small cell lung carcinoma. *Intern Med* 44 : 1006-1008, 2005.
- 23) Blumenthal DT, Salzman KL, Digre KB, et al : Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 67 : 146-149, 2006.
- 24) 鹿間幸弘, 栗田啓司, 加藤丈夫, ほか : MRIで両側海馬に高信号域を呈した単純ヘルペス脳炎. *神経内科* 33 : 317-318, 1990.
- 25) Tattevin P, Schortgen F, de Broucker T, et al : Varicella-zoster virus limbic encephalitis in an immunocompromised patient. *Scand J Infect Dis* 33 : 786-788, 2001
- 26) Liow K, Spanaki MV, Boyer RS, et al : Bilateral hippocampal encephalitis caused by enteroviral infection. *Pediatr Neurol* 21 : 836-838, 1999.
- 27) 法化図陽一, 橋口良也, 佐竹真理恵, ほか : エンテロウイルスの感染が考えられた再発性辺縁系脳炎の1例. *臨床神経* 44 : 165-170, 2004.
- 28) 甲平一郎, 庄盛敏廉, 黒田重利, ほか : MRIで両側の扁桃核と海馬に局限した異常が描出された脳炎の1例. *脳神経* 44 : 649-653, 1992.
- 29) 庄司紘史, 浅岡京子, 山本寛子, ほか : 非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎. *神経内科* 59 : 9-13, 2003.
- 30) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al : Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* 78 : 1381-1384, 1991.
- 31) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al : Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol* 50 : 612-619, 2001.
- 32) Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, et al : Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 52 : 771-4, 2002.
- 33) Yoritaka, Ohta K, Akiyama H, et al : Limbic encephalitis probably due to human herpesvirus 6 after stem cell transplantation : a report of 3 cases. *Neuroinfection* 10 : 88-93, 2005.
- 34) 力丸満恵, 村上龍文, 荻原宏毅, ほか : Human

- herpesvirus-6 DNA陽性のdrug induced hypersensitivity syndromeが経過中にみられた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. *Neuroinfection* 10 : 69-73, 2005.
- 35) 伊東貴雄, 大石知端子, 千葉厚郎, ほか: フェノバルビタールによるdrug-induced hypersensitivity syndromeに続発した辺縁系脳炎の1例. *臨床神経* 45 : 495-501, 2005.
- 36) 高橋幸利, 松田一巳, 西村成子, ほか: Rasmussen脳炎と抗神経抗体. *神経内科* 59 : 38-44, 2003.
- 37) Takahashi Y : Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurol* 1 : 291-302, 2006.
- 38) Buckley C, Oger J, Clover L, et al : Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 50 : 73-78, 2001.
- 39) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al : Potassium channel antibody-associated encephalopathy : a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalopathy. *Brain* 127 : 701-712, 2004.
- 40) 佐藤慶史郎, 藤井明弘, 米田誠, ほか: 辺縁系脳炎8症例の臨床的検討 (会). *Neuroinfection* 11 : 26, 2006.
- 41) 亀井聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. *神経進歩* 48 : 827-836, 2004.
- 42) 三隅洋平, 平野照之, 松本典子, ほか: 痙攣発作で発症し側頭葉内側面に限局した痙攣後脳浮腫を呈した1症例—非ヘルペス性急性辺縁系脳炎との関連について. *臨床神経* 46 : 214-217, 2006.
- 43) 浅岡京子, 庄司紘史, 本岡大道, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と類縁疾患の2例. *神経内科* 59 : 145-148, 2003

単純ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

庄司 紘史

国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部



1990年、単純ヘルペス脳炎(ヘルペス脳炎)の九州・沖縄地区の調査を開始したが、その過程で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis: ALE)が見出された。Herpes simplex virus(HSV)への polymerase chain reaction(PCR)、HSV抗体が陰性で、magnetic resonance imaging(MRI)上側頭葉内側-海馬・扁桃体にほぼ限局した病変を特徴とした。現在では病因は多彩とされ、1症候群としてとらえられ、病因別の名称に切り替わりつつある¹⁾。あらたなEFA6A自己抗体などの関与、脳炎よりも脳症型の増加傾向がみられる。本稿では、2~3の関連した話題を提供したい。

|||| ヘルペス脳炎とALE, 傍腫瘍性辺縁系脳炎(PLE)はオーバーラップする

著者らは、両側海馬にMRIで限局した高信号病変を認めたヘルペス脳炎例で、その後肺小細胞癌の合併が判明し、ヘルペス脳炎、ALE、PLEの関連性を示す症例と考えられる症例を報告した。ヘルペス脳炎の診断は髄液HSV PCR陽性で診断され、髄液IL-6軽度増加、IFN- γ 正常、抗神経抗体が検出された症例である。一方、胸腺癌摘出後に発症した57歳男性で、MRIで辺縁系を含む広範な両側性異常信号病変を認め、PLEDs(+), 本例では髄液HSV PCR陰性、HSV EIA IgG値高値を示し、血清HSV IgM抗体の変動を認めた。発症約10カ月後の血清において抗GluR ϵ 2 IgGおよびIgM抗体が陽性を示し、重篤な後遺症が残存した。

Sharsharら²⁾はヘルペス脳炎とPLEとの関連を示唆する具体的な症例として抗Hu抗体陽性のヘルペス脳炎の剖検例を記載し、HSVと抗神経抗体の関連を言及している。Blumenthalら³⁾は、異なる機序とされるが、ヘルペス脳炎とMa2関連のPLEを報告している。高齢者の担癌患者での同様な症例は増加する可能性があり、追加症例が期待される。

|||| ヘルペス脳炎などにおける抗グルタミン酸受容体(GluR)抗体

ヘルペス脳炎($n=11$)の血清12検体では抗GluR ϵ 2

IgG抗体3例(3検体)、抗GluR ϵ 2 IgM抗体5例(6検体)、抗GluR δ 2 IgG抗体3例(5検体)、抗GluR δ 2 IgM抗体6例(8検体)でそれぞれ陽性であった。ヘルペス脳炎において、いずれかの抗GluR抗体が陽性であったのは9/11例、しかし抗体が陽性であったのは8病日以降であった。ヘルペス脳炎における抗GluR抗体の出現頻度は高いが、超急性期には検出しがたいことから、二次的に病態に関与する可能性が示唆される⁴⁾。抗GluR抗体は、Rasmussen脳炎、各種辺縁系脳炎・脳症、ADEM、PLEなどで広く陽性を示す点で病原性への追及が必要である。

ウイルス関連で限局した辺縁系脳炎はHSV、VZV、EBV、エンテロウイルスなどの報告がみられる。HSVでは一部抗体保有者(キャリア)での報告が散見される。近年、human herpesvirus(HHV)-6による辺縁系脳炎・脳症の報告が増加している。軽度の細胞増加を伴う脳炎型が多いが、PLEなどでは脳症型が少なくない。周辺疾患には若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎(acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJFNHE)の存在を報告している(亀井ら⁵⁾)。痙攣重積やてんかん関連で類似の画像所見や髄液細胞増加を示す症例が散見される。

- 1) 庄司紘史: *Neuroinfection*, 12: 28-32, 2007.
- 2) Sharshar, T. et al.: Association of herpes simplex virus encephalitis and paraneoplastic encephalitis—a clinico-pathological study. *Ann. Pathol.*, 20: 249-252, 2000.
- 3) Blumenthal, D. T. et al.: Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology*, 67: 146-149, 2006.
- 4) 庄司紘史: 急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究, 平成18年度総括・分担報告書. 厚生労働省, 2007, pp.62-65.
- 5) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. *神経進歩*, 48: 827-836, 2004.

症例報告

進行性多巣性白質脳症と考えられた症例の 拡散テンソル画像による経時的検討

松井 尚子¹⁾ 中根 俊成¹⁾ 原田 雅史²⁾ 古谷かおり³⁾
和泉 唯信¹⁾ 岡 博文⁴⁾ 橋本 千鶴⁵⁾ 梶 龍兒¹⁾

要旨：症例は72歳の女性である。記憶力障害、右片麻痺、感覚異常、視覚異常が漸次出現した。特徴的な臨床所見、髄液にてJCウイルスDNA (VP1領域) が陽性であること、画像検査にて白質を選択的に障害する画像所見より、進行性多巣性白質脳症 (PML) を疑った。PMLの診断ならびに臨床経過の評価は必ずしも容易ではないが、白質病変の評価として従来の撮像法に加え、拡散テンソル画像 (DTI)、MRスペクトロスコピー (MRS) を行うことで、経時変化を捉えることができ病態の把握に有用であると考えられた。

(臨床神経, 46: 555—560, 2006)

Key words： 進行性多巣性白質脳症 (PML), JCウイルス (JCV), 拡散テンソル画像 (DTI), MRスペクトロスコピー (MRS)

はじめに

進行性多巣性白質脳症 (PML) は、エイズなどの基礎に免疫機能の低下を有する患者においてJCウイルス (JCV) がオリゴエンドサイト日和見感染し、中枢神経系において脱髄をきたす疾患である¹⁾。その診断は、脳脊髄液もしくは脳組織よりJCV-DNAを検出することによってなされる²⁾。近年PMLの拡散強調画像 (DWI) を中心としたMRI画像、MRスペクトロスコピー (MRS) などが、PMLの補助診断および経過観察に有用であるとの報告がされている¹⁰⁾¹²⁾。今回われわれはPMLの1例について、拡散テンソル画像 (DTI) およびMRSを経時的に検討することにより、PMLの病態を推測しえたので報告する。

症 例

患者：72歳、女性、主婦。

主訴：視覚障害、右片麻痺、右半身感覚異常。

既往歴：55歳時よりC型肝炎。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙・飲酒歴なし。

現病歴：2004年6月電話番号を忘れるなどの記憶力障害が出現した。6月28日浮遊感を訴え近医に入院した。頭部CT

で右後頭葉に低吸収域がみとめられ、脳梗塞と診断された。入院後、右片麻痺と右上下肢の疼痛が出現し次第に増悪。さらに同年8月より物が見えにくいと訴えるようになった。頭部MRIにて白質に多発、融合する異常信号域を認めたため、精査目的にて9月29日当科に転院した。

入院時現症：一般身体所見としては眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。神経学的には意識は清明、記憶障害 (改訂版長谷川式簡易知能評価スケールは3点)、泣きだすと止まらないといった感情失禁を認めた。視覚障害が認められたが、検査に協力が得られず、視力、視野については測定が不能であった。ただ視線がある対象に固着して、他の対象を自発的に注視しないという精神性注視麻痺を思わせる症状が認められた。その他に失語、失行、失認は認めなかった。脳神経系には明らかな異常はなく、協調運動は評価困難であった。運動系では筋トーン正常、右片麻痺 (右上下肢の徒手筋力テスト：1/5) を認め、感覚系では右上下肢の激痛を認めた。深部腱反射では下顎反射が陽性であり、右側膝蓋腱反射・アキレス腱反射は亢進し、バビンスキー徴候は両側陽性であった。自律神経障害は認めなかった。

検査所見：末梢血では白血球 $1,800/\text{mm}^3$ (CD4リンパ球は $102/\text{mm}^3$ 、CD4/8比=1.91)、赤血球 $294 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血小板 $11.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ と汎血球減少をみとめた。生化学および血清学的検査ではAST 54IU/l、ALT 45IU/l、 γ GTP 34IU/lと肝機能障害をみとめた。HCV抗体陽性であり、腹部CTにて肝硬

¹⁾ 徳島大学 神経内科 [〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18番地の15]

²⁾ 同 医学部保健学科診療放射線講座

³⁾ 同 放射線科

⁴⁾ 徳島赤十字病院 脳神経外科 [〒773-8502 徳島県小松島市中田町字新開28-1]

⁵⁾ 阿南共栄病院 神経内科 [〒779-1198 徳島県那賀郡羽ノ浦町中庄]

(受付日：2006年2月14日)

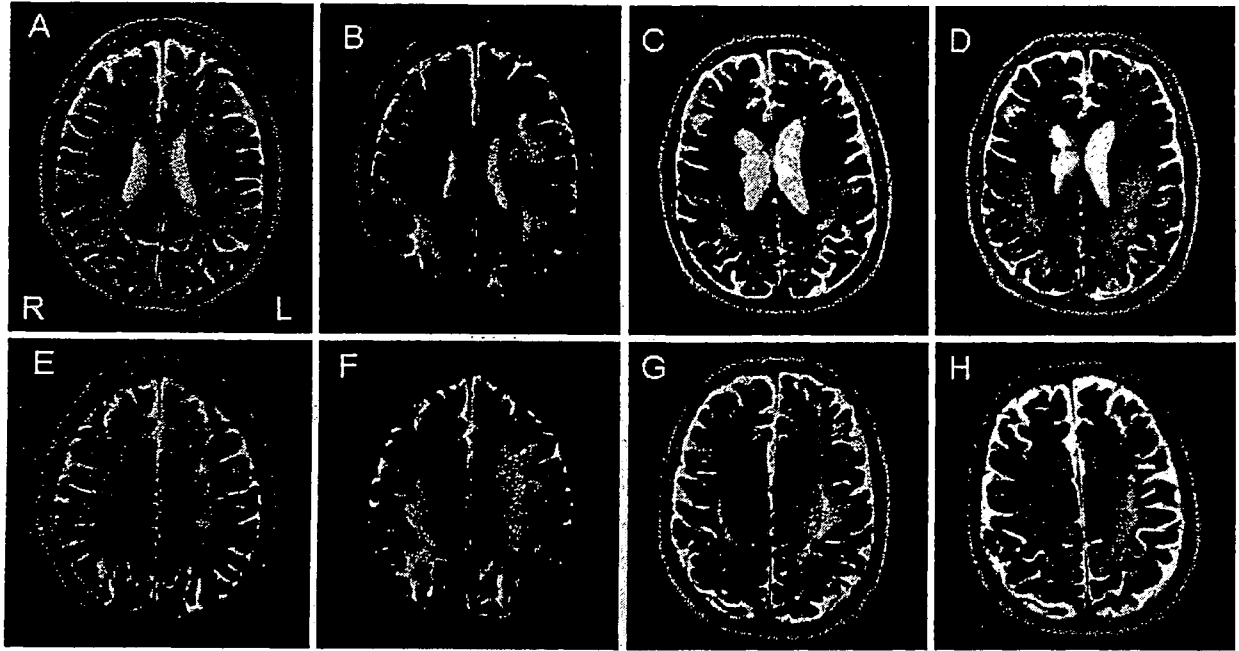


Fig. 1 Axial T2WI of MR images (3.0 Tesla, TR 4,000, TE 120)

First examination : A, E (June 25, 2004), 2nd examination : B, F (September 15, 2004), 3rd examination : C, G (October 6, 2004), 5th examination (D, H; December 16, 2004).

There were high signal lesions in bilateral periventricular and subcortical white matter, although the cortex was not affected and there was no mass effect.

変と脾腫をみとめた。HIV抗体は陰性であった。蛋白分画にてMピークがあり、血清免疫電気泳動でIgG-κ型M蛋白、尿免疫電気泳動でBence Jones蛋白κ型-M蛋白をみとめるため、骨髓検査を施行したところ、骨髓腫前段階病変であった。

髄液検査：細胞数2/mm³、蛋白29mg/dl、糖50mg/dl。オリゴクローナルバンド・ミエリン塩基性蛋白は共に陰性であった。

頭部MRI (Fig. 1)：転院までの頭部MRI画像では、T₂強調画像 (T2WI) (Fig. 1-A~B, E~F)にて頭頂葉から後頭葉にかけて両側大脳白質に斑状かつ融合した高信号域を認め、発症後3カ月後に撮像した頭部MRI (Fig. 1-B, F)ではこの高信号域はさらに拡大した。同部位は拡散強調画像 (DWI)でも高信号域として認められたが、ガドリニウム (Gd) 増強効果はなかった。当院転院後、T2WI (Fig. 1-C~D, G~H)にDTI (Fig. 2) およびMRSを追加して経過時の変化を検討した。3テスラMR装置としてGE社製Signa 3.0T VH/i、データ処理にはGE社製AW4.2を用いた。病変部に関心領域 (ROI) を6カ所設定 (右側脳室前角周辺 (RA)、左側脳室前角周辺 (LA)、右側脳室体部周辺 (RB)、左側脳室体部周辺 (LB)、右側脳室後角周辺 (RP)、左側脳室後角周辺 (LP)) に設定し、各ROIにおけるapparent diffusion coefficient (ADC)、fractional anisotropy (FA) を算出した (Fig. 2-A~D)。これらの計測を3回、すなわち10月6日 (第128病日)、11月11日 (第164病日)、12月16日 (第199病日) に施行した。第128病日のDTIにおいてはT2WI (Fig. 1-C, G) とほぼ同様の深

部白質に高信号域を呈していた。RAとLAにてADC値は軽度上昇傾向、FA値は軽度低下、信号強度が正常域に近いRBとLBにおいては、ADC値、FA値は全経過を通じて正常範囲内であった。最も白質病変の強いRPとLPでは他のROIよりADCは高値、FAは軽度低値であった。また、いずれのROIにおいても全経過を通じてADC値に大きな変化を認めなかったが、FA値は次第に上昇傾向となった (Fig. 2-C, D)。またDTIにおける高信号域、病的変化の強かった左側大脳深部白質病変について拡散能のことなる病変3カ所 (①~③) について、ADC値とFA値の経過をさらに詳細に検討した (Fig. 2-E~H)。Fig. 2に示す辺縁①ではADC値正常・FA値軽度低下、辺縁②ではADC値軽度上昇・FA値軽度低下、中心部③ではADC値上昇・FA値著明に低下であった。ADC値は全経過を通じて領域③で低下、FA値は全経過を通じて領域②と③のみで上昇傾向となっていた。

MRSのデータはchemical shift imaging (CSI) 法にて収集し、関心領域を右側脳室前角 (RA)、左側脳室前角 (LA)、右側脳室後角 (RP)、左側脳室後角 (LP) に設定した。スペクトラムよりCholine (Cho)、Creatine (Cr)、N-acetyl aspartate (NAA) のピークを同定、Crとの相対比を算出した。計測はDTIと同様計3回施行し、代謝物質の経時的評価を試みた。最も病変の強かったLPにおいて当初はNAA低下、Cho上昇を認めたが、経過と共にNAA上昇、Cho低下をみとめた (Fig. 3)。

経過：臨床症状とその経過からはPMLの他、一次進行型

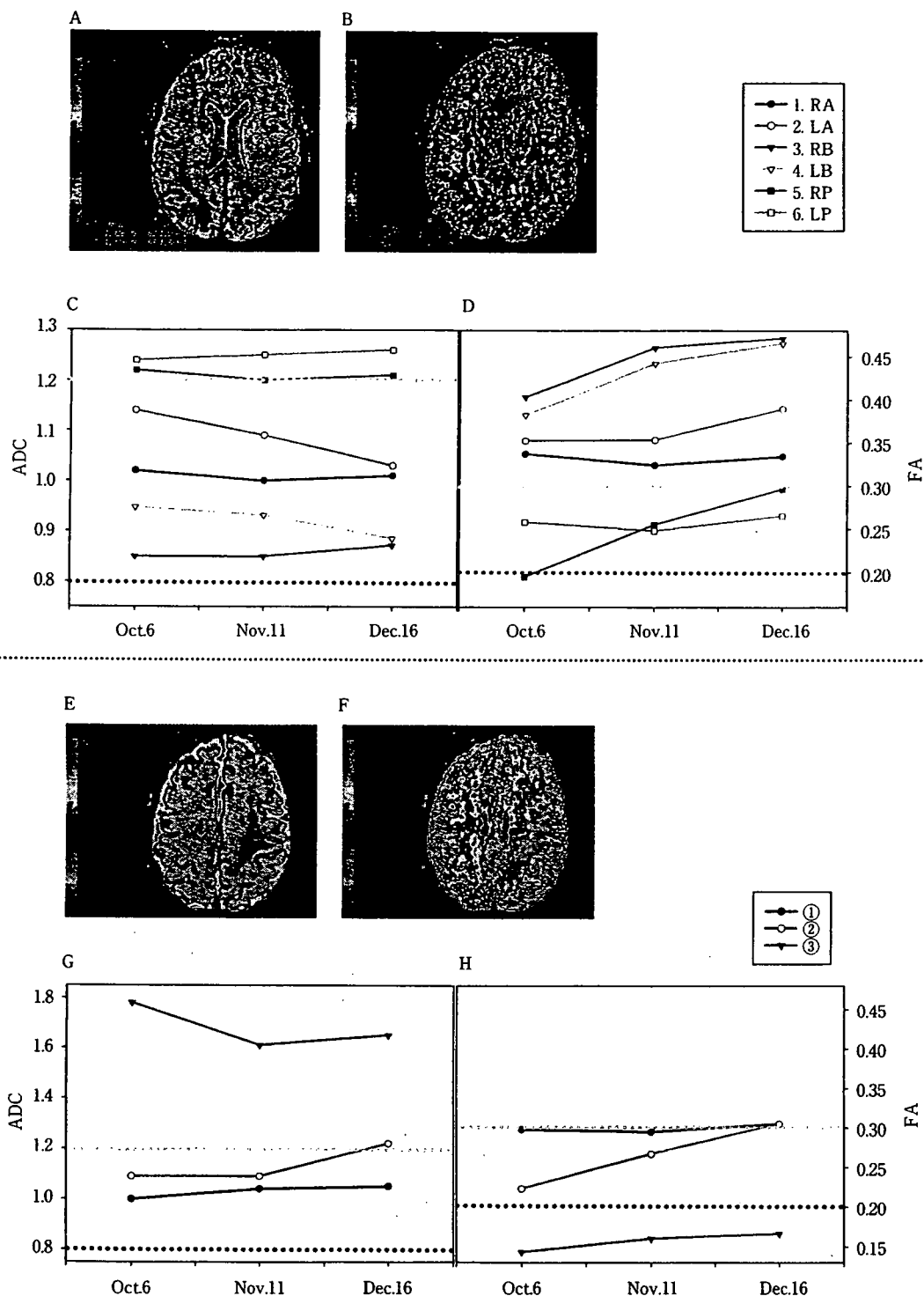


Fig. 2 The raw diffusion tensor data were transferred to workstation and processed using software to quadrate maps of ADC(A, E)and FA(B, F) (normal range of ADC value: 0.8-1.2¹⁴⁾, normal range of FA value : 0.30 ≤¹⁵⁾). Six regions of interest (ROIs) were marked in periventricular area of white matter. Six ROIs were 1) anterior horn of right lateral ventricle (RA), 2) anterior horn of left ventricle (LA), 3) body of right ventricle (RB), 4) body of left ventricle (LB), 5) posterior horn of right lateral ventricle (RP), and 6) posterior horn of left lateral ventricle (LP). The time course of ADC value and FA value in six ROIs was shown in C and D. And we focused on the high intensity area in deep white matter of the left hemisphere. We set three ROIs in this lesion (① and ② : two edges of the lesion, ③ : center of the lesion), and measured values of ADC and FA at three times (G, H).

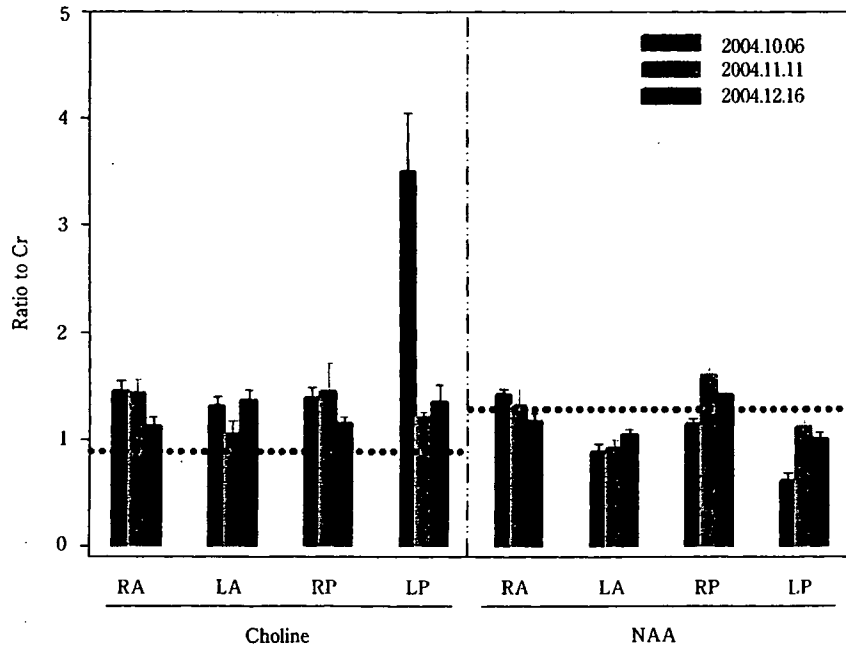


Fig. 3 Chronological changes of metabolites levels in periventricular white matter (RA, LA, RP, and LP) by using chemical shift imaging (CSI) method at October 6, 2004, November 11, 2004, and December 6, 2004. The data were expressed as ratio to Creatine (Cr) of Choline (Cho) or N-acetyl aspartate (NAA). The elevation of Cho/Cr and the reduction of NAA/Cr in LP indicated demyelination and neuroaxonal involvement at first measurement.

RA : anterior horn of right lateral ventricle, LA : anterior horn of left ventricle, RP : posterior horn of right lateral ventricle, LP : posterior horn of left lateral ventricle

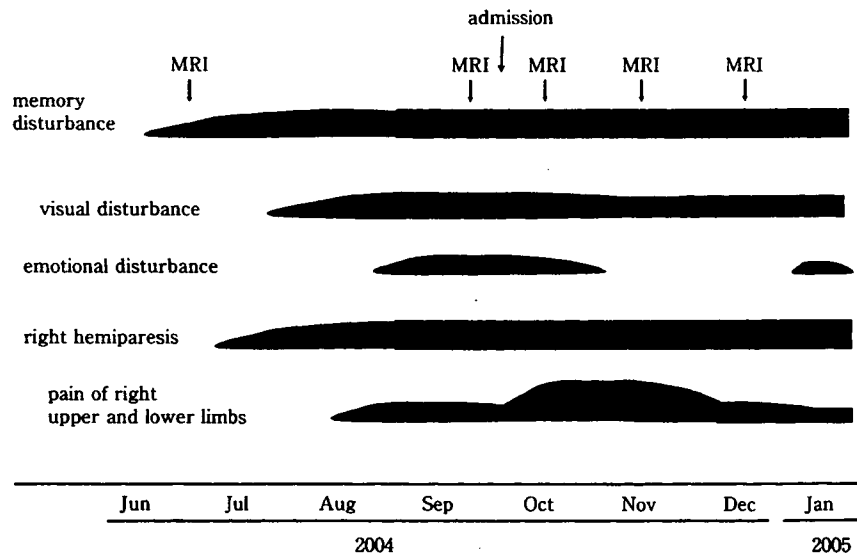


Fig. 4 clinical course of the present case

多発性硬化症 (PPMS), 悪性リンパ腫, 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM), reversible posterior encephalopathy (RPLS) などが鑑別疾患として挙げられた。PPMSとしてはMcDonaldの診断基準をみたしておらず, 発症が高齢であり, 発症後の臨床症状の増悪傾向が早いことから否定的であった。なお悪性

リンパ腫はこれを示唆するような検査所見がなく, ADEMとしては先行感染やワクチン接種がなく髄液所見からも否定的であった。またRPLSも高血圧などの危険因子を有さないため否定的であった。診断確定を目的とした脳生検を検討したが家族の同意が得られず, 汎血球減少などのリスクも伴っ

たため施行しえなかった。髄液のJCV-DNA (VPI領域)をPCR法により検索をおこなったところ陽性であり、PMLを疑った。確定しえなかった理由として、1)脳生検を施行できなかったこと、2) JCV-DNA調節領域の欠失を証明できていないこと、3)長期経過を追跡できていないことがあげられる。基礎疾患として肝硬変と骨髄腫前段階が存在した。インターフェロンやステロイド治療を考慮したが、家族の希望をふまえて対症療法にて経過をみた。当院へ転院後1カ月間、右上下肢の激痛が持続したが、しだいに軽減し、感情失禁が改善するなど症状は改善傾向となった (Fig. 4)。診療継続のため2005年1月24日 (第238病日) 他院へ転院となった。

考 察

本例は記憶力障害にて発症し、右片麻痺、感覚異常、視覚障害が次第に出現、さらに画像所見、髄液にてJCV-DNA陽性によりPMLを疑った。従来のMRI撮像法ではT2WIにて頭頂葉から後頭葉の皮質下U-fiberおよび深部白質に多発、融合する高信号域があり、これらの病変は scalloped appearance といわれる特徴的な画像所見を呈しており、Gd増強効果はなかった。

DTIにおいてADCは拡散の激しさを表す指標として、またFAは拡散の異方性の強さを示す指標として知られている。神経線維に富む白質では異方性が強く、FAは1に近い値をとり、FA map上では高信号域として描出される。白質では神経線維が一定方向に走行しているために異方性が生じているので、神経線維が破壊されれば異方性が失われFA値は低下する。このようなアプローチはMSなどですすめられており、DTIにより白質病変をより鋭敏に検出できる可能性が報告されている⁵⁶⁾。

PMLではJCVに感染し腫張したオリゴデンドロサイトがDWIで白質の高信号域としてとらえられる³⁴⁾。本例でもT2WIおよびFLAIRにて高信号域として認められる領域はDWIでも高信号域であったが、信号強度の違いが認められた。BerguiらはPMLにおける拡散パターンの違いが、異なった段階の病理像を反映しており、鑑別診断に有用である可能性を指摘している⁷⁾。MaderらはDTIによりPMLの進行期においては拡散異方性が低下し、脱髄や組織破壊の程度がDWIやDTIを施行することで評価しえることを指摘している⁸⁾。内堀らはPMLの病変部位ごとのT2WI、FLAIR、ADCによる検討をおこない、病巣の中に辺縁から中心部に向かって細胞障害性浮腫、血管原性浮腫、嚢胞化した壊死巣から構成され、病巣の進展過程をとらえている⁹⁾。本例でもT2WIおよびDTIで高信号域にみえる左側大脳深部白質病変において内部のADC値は不均一であるが、とくに病変内での細胞性浮腫から壊死へ移行したあとの時期の違いを示している可能性についてADC、FAをもちいて検討した (Fig. 2)。ADC値が低下している辺縁 (①、②)は梗塞、痙攣重積、感染症などでみとめられる凝固壊死の状態にあり、変性蛋白をふくんだ細胞の腫大による細胞輪郭の不明瞭化を意味し、一

方で炎症細胞、とくにマクロファージの浸潤により壊死物が除去され、液状壊死に移行した箇所では高ADC値 (Fig. 2-G)の中心部 (③)を示す。以上よりADC値が高い③では病期が進んでいる可能性が示唆され、組織障害の程度も強いために拡散異方性も失われFA値が低下していると考えた (Fig. 2-H)。病変中心部 (③)は壊死の病期が進んでおり、ADC値、FA値からも裏づけられる。経時的変化からみると臨床症状の改善に比してADC値に大きな変化はみられていない。しかしFA値は概して上昇する傾向にあり (Fig. 2)。上述のとおり白質病変を主体とする疾患ではFA値の変化がADC値のそれより鋭敏である可能性を確認できた。

MRSでは神経細胞障害の状態、エネルギー代謝障害の評価などの情報を得ることが可能であり、NAAの低下は神経細胞障害、Cho化合物は髄鞘に多く存在し、その上昇は破壊の亢進、脱髄を示唆する¹⁰⁾。PMLにおいてはNAAの低下、Choの上昇が特徴的であるとされている¹¹⁾¹²⁾。発症後4~6カ月に施行したCSI法による経時的検討では特にLPにおいて、それぞれ当初低下していたNAAは上昇傾向、上昇していたChoは低下傾向を示した。NarayananらはMS患者におけるインターフェロン療法で治療前より治療後のMRSにおいて、NAA/Crの増加をみとめ、可逆性軸索障害である可能性を示唆している¹³⁾。本例においてもNAA/Crの増加とCho/Crの減少は、局所的脱髄ならびに軸索障害の修復を反映していると考えた。これらの傾向は病変部におけるFA値の上昇、臨床症状の改善と一致しており、DTI (とくにFA)とMRSの利用が病態の把握、病勢のモニタリングに有用であることを示唆する貴重な症例であった。

謝辞：本症例のJCV-PCRをおこなっていただいた北海道大学分子細胞病理の田中伸哉先生に深謝致します。

本症例の要旨は第10回日本神経感染症学会学術集会 (2005年10月、東京)において発表した。

文 献

- Berger JR, Major EO : Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Semin Neurol* 1999 ; 19 : 193—200
- Koralnik IJ : New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004 ; 17 : 365—370
- Ohta K, Obara K, Sakauchi M, et al : Lesion extension detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 2001 ; 248 : 809—811
- Henderson RD, Smith MG, Mowat P, et al : Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2002 ; 58 : 1825
- Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CA, et al : Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology* 2001 ; 56 : 926—933
- Iannucci G, Rovaris M, Giacomotti L, et al : Correlation of multiple sclerosis measures derived from T2-weighted,

- T1-weighted, magnetization transfer, and diffusion tensor MRI imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 ; 22 : 1462—1467
- 7) Bergui M, Bradac GB, Oguz KK, et al : Progressive multifocal leukoencephalopathy : diffusion-weighted imaging and pathological correlations. *Neuroradiology* 2004 ; 46 : 22—25
 - 8) Mader I, Herrlinger U, Kloese U, et al : Progressive multifocal leukoencephalopathy : analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2003 ; 45 : 717—721
 - 9) 内堀 歩, 小林康弘, 千葉厚郎ら : 後天性免疫不全症候群にともなう進行性多巣性白質脳症病巣の拡散強調画像を主としたMRIによる神経放射線学的検討. *臨床神経* 2004 ; 44 : 531—536
 - 10) 原田雅史, 久保 均, 湊 雅子ら : MR スペクトロスコピー : MRI 診断の強力助っ人として. *画像診断* 2003 ; 23 : 1279—1287
 - 11) Iranzo A, Moreno A, Pujol J, et al : Proton magnetic resonance spectroscopy pattern of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 66 : 520—523
 - 12) Chang L, Ernst T, Tornatore C, et al : Metabolite abnormalities in progressive multifocal leukoencephalopathy by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1997 ; 48 : 836—845
 - 13) Narayanan S, De Stefano N, Francis GS, et al : Axonal metabolic recovery in multiple sclerosis patients treated with interferon β -1b. *J Neurol* 2001 ; 248 : 979—986
 - 14) Helenius J, Soine L, Perkiö J, et al : Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *Am J Neuroradiol* 2002 ; 23 : 194—199
 - 15) Shimony JS, McKinstry RC, Akbudak E, et al : Quantitative diffusion-tensor anisotropy brain MR imaging : normative human data and anatomic analysis. *Radiology* 1999 ; 212 : 770—784

Abstract

Neuroradiological study of a possible progressive multifocal leukoencephalopathy using diffusion tensor imaging and proton magnetic resonance spectroscopy

Naoko Matsui, M.D.¹⁾, Shunya Nakane, M.D.¹⁾, Masafumi Harada, M.D.²⁾, Kaori Furutani, M.D.³⁾, Yuishin Izumi, M.D.¹⁾, Hirofumi Oka, M.D.⁴⁾, Chizuru Hashimoto, M.D.⁵⁾ and Ryuji Kaji, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, School of Medicine, Tokushima University

²⁾Department of Radiologic Technology, School of Medicine, Tokushima University

³⁾Department of Radiology, School of Medicine, Tokushima University

⁴⁾Department of Neurosurgery, Tokushima Red Cross Hospital

⁵⁾Department of Neurology, Anan Kyohei Hospital

We report a possible case of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) that was attempted to evaluate the pathogenesis by a novel brain MRI techniques. A 72-year-old woman had developed subacute visual disturbance, right hemiparesis and sensory disturbance. Laboratory examinations revealed liver dysfunction and pancytopenia due to liver cirrhosis (type C) and preclinical status of multiple myeloma. Thus, this patient had these two underlying diseases, while anti-HIV antibody was negative. She was suspected with PML by detection of JCV-DNA in cerebrospinal fluid using with PCR. MRI showed multifocal T2-high signals in the bilateral parieto-occipital deep white matter, basal ganglia and right cerebellar hemisphere. No gadolinium enhancement was found. On FLAIR and diffusion weighted images (DWI), the lesion showed hyperintensity. The hyperintense areas on DWI showed various pattern on apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA). In particular white matter changes, the course of FA reflected the clinical course more than ADC. Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) in deep brain white matter showed ratios of reduced N-acetyl aspartate (NAA) and increased choline (Cho) to creatine. ¹H-MRS by chemical shift imaging were undergone three times between 4 and 6 months after the onset. The change of these chemical markers correlated with her clinical course. We conclude that the approach of diffusion tensor imaging (DTI) and ¹H-MRS are useful for evaluating neuropathologic observations and clinical course.

(*Clin Neurol*, 46 : 555—560, 2006)

Key words : progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), JC virus (JCV), diffusion tensor imaging (DTI), MR spectroscopy (MRS)

原 著

血清と髄液中の抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体が陽性で 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎様の症状を呈した 橋本脳症の 1 例

新堂 晃大¹⁾ 伊井裕一郎¹⁾ 佐々木良元¹⁾
高橋 幸利²⁾ 米田 誠³⁾ 葛原 茂樹¹⁾

要旨：症例は 37 歳女性である。頭痛と発熱で急性に発症し、記憶障害と痙攣発作、項部硬直、前向き・逆向性健忘が出現した。髄液検査でリンパ球優位の細胞数増加、頭部 MRI FLAIR 画像で両側側頭葉内側の腫脹と高信号をみとめた。単純ヘルペスウイルス DNA は検出されなかったため、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) と暫定診断した。しかし、血清学的に橋本病の診断基準を満たし、血清抗 N 末端 α -エノラーゼ抗体も陽性であったので、橋本脳症と診断した。さらに、急性期の血清と髄液中に抗グルタミン酸受容体 (GluR) $\epsilon 2$ 抗体が出現していた。橋本病や様々な自己抗体が関与しておこる脳症には NHAE の病像を示すものがある。

(臨床神経, 47 : 629—634, 2007)

Key words : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 橋本脳症, 抗グルタミン酸受容体抗体, 抗 α -enolase抗体, 自己免疫性脳炎

はじめに

橋本脳症とは、抗甲状腺抗体陽性患者に出現する多彩な神経症状を包括する病態である。急性ないし亜急性に意識障害、小脳失調、痙攣発作、ミオクロームスや振戦、脳卒中様発作などが出現する¹⁾。このため原因不明のステロイド反応性脳症や非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断されている例が少なくないとの可能性が指摘されている²⁾。抗甲状腺抗体陽性は橋本病の存在を示唆するが、日本人女性の陽性率は 10~25% である³⁾。同抗体の測定に頼っては、橋本脳症の血清診断は困難である。近年、 α -enolase の N 末端部位に対する疾患特異的な自己抗体、血清抗 N 末端 α -エノラーゼ (NH₂-terminal of α -enolase ; NAE) 抗体が橋本脳症患者血清中に高頻度に出現することが報告され⁴⁾、本症の血清診断に利用されるようになった。

一方、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis : NHAE) は急性発症の意識障害や神経症状を呈し、画像上で海馬や扁桃核を中心とする大脳辺縁系に病変をみとめ、ウイルス学的検索では herpes simplex virus (HSV) 感染をみとめない病態である⁵⁾。病態、原因は同定されていないが、種々のウイルス感染、腫瘍、膠原病などを引き金とした免疫学的機序が推定されている⁶⁾。近年、病態・病因に関連した自己抗体として抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗

体の関与が注目されている^{7,8)}。これまでに、臨床的には辺縁系脳炎に合致する所見を呈した橋本脳症は報告されている^{9,10)}が、GluR 抗体出現の有無については触れられていない。

今回、NHAE 様症状で発症し、甲状腺機能低下症、抗 TPO 抗体、抗サイログロブリン抗体、血清 NAE 抗体が陽性で橋本脳症と診断した 1 例において、血清および髄液中の GluR 抗体陽性であった。本例における辺縁系脳炎症状の発生機序に関する考察を加えて報告する。

症 例

患者：37 歳、女性。

主訴：頭痛、痙攣発作、記憶障害。

既往歴：10 歳時から気管支喘息があったが、今は症状なし。20 歳代からメニエール病があり、近医で内服治療を受け症状は安定している。

甲状腺疾患に気付かれたことはなし。痙攣の既往なし。

家族歴：長男に気管支喘息、アトピー性皮膚炎あり。

現病歴：2006 年 1 月下旬より悪寒を訴えていた。2 日後に 40℃ 前後の発熱、頭痛が出現し、近医で肺炎のうたがいで内服薬 (モキシフロキサシン) を処方された。徐々に解熱傾向にあったが 38.5℃ 前後の発熱は持続していた。2 月某日より物の置き場所、電話の相手、昨夜の夕食に何を作ったかなどを憶

¹⁾三重大学 神経内科 [〒514-8507 三重県津市江戸橋 2 丁目 174 番地]

²⁾国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

³⁾福井大学 第二内科

(受付日：2007 年 6 月 18 日)

Table 1 Laboratory data on admission

Blood cell count		Hormonal analysis		CSF	
WBC	4,900 /mm ³	TSH	1.32 μ U/ml	Appearance	Slightly cloudy
RBC	371 \times 10 ⁴ /mm ³	free T ₃	1.7 pg/ml	Cells total count	37 / μ l
Hb	12.0 g/dl	free T ₄	1.04 ng/ml	PMNs	1 / μ l
Hct	35.00 %	TSH receptor Ab	negative	Lymphocytes	36 / μ l
Plt	24.3 \times 10 ⁴ /mm ³	Anti-thyroglobulin Ab (0-57)	177.3 IU/ml	Total protein	n.e.
ESR	24 mm/hr	Anti-microsomal Ab (0-99)	400 \times	Glucose	57 mg/dl
				PCR of HSV-DNA	negative
Tumor marker		Serology			
CEA (\leq 2.5)	1.1 ng/ml	Antinuclear Ab (\leq 40)	80 \times		
CA19-9 (\leq 37)	23.9 U/ml	Anti-ds-DNA Ab	negative		
AFP (\leq 10)	2 ng/ml	Anti-ss-DNA Ab	negative		
		Anti-SS-A Ab	negative		
Blood Chemistry		Anti-SS-B Ab	negative		
T-bil	0.8 mg/dl	Anti-Sm Ab	negative		
AST	37 IU/l	Anti-RNP Ab	negative		
ALT	90 IU/l	MPO-ANCA	negative		
LDH	200 IU/l	PR3-ANCA	negative		
Amylase	68 IU/l	Anti-Hu Ab	negative		
CRP ($<$ 0.3)	0.5 mg/dl				

Ab = antibody, n.e. = not examined

えておらず、記憶が曖昧になった(第1病日)。3日後に全身痙攣発作をおこし、某病院へ緊急入院した(第4病日)。髄液細胞数の増加(細胞数37個/ μ l リンパ球:好中球=36:1, 糖57mg/dl, 同時血糖117mg/dl, 圧と蛋白は未測定)をみとめ、脳炎うたがいで翌日よりアシクロビルとフェニトインの投与を開始され、第6病日に当科に転院した。

入院時一般身体所見:身長157cm, 体重52kg, 体温36.9 $^{\circ}$ C(前医で解熱後)で、血圧、脈拍とも正常であった。結膜に貧血、黄疸なく表在リンパ節や甲状腺腫も触知しなかった。胸腹部所見、皮膚にも異常所見はなかった。

神経学的所見:意識はやや混濁し、Japan Coma ScaleでI-2、日付や季節、場所が答えられず見当識障害があった。前向性と逆向性に記憶が障害されていた。髄膜刺激徴候としては軽度項部硬直をみとめたがKernig signはなかった。瞳孔は両側3mm正円同大で、対光反射は正常、眼球運動障害はなくその他の脳神経に異常はなかった。腱反射は四肢で亢進し、両側足クローヌスをみとめた。Babinski徴候は左右差なく両側陽性であった。四肢と体幹の運動系と感覚系は正常で、歩行は軽度のふらつきはあるが可能だった。小脳失調と自律神経障害はみとめなかった。

検査所見:胸部レントゲン、心電図は正常であった。

血液検査では白血球4,900/ μ lと正常であったが、CRP 0.5 mg/dl, 赤沈24mm/1hrと軽度上昇していた。血糖、血清脂質正常。AST 37IU/l, ALT 90IU/lと軽度の肝機能異常をみとめた以外は、生化学検査は正常範囲内であった。甲状腺機能はfree T₃が1.7pg/ml(正常1.90~3.80)で軽度低下していたが、free T₄とTSHは正常であった。甲状腺関連の自己抗体は抗TPO抗体61.2IU/ml(正常0~11.0)、マイクロゾームテスト400倍(正常0~99倍)、抗サイログロブリン抗体177.3IU/

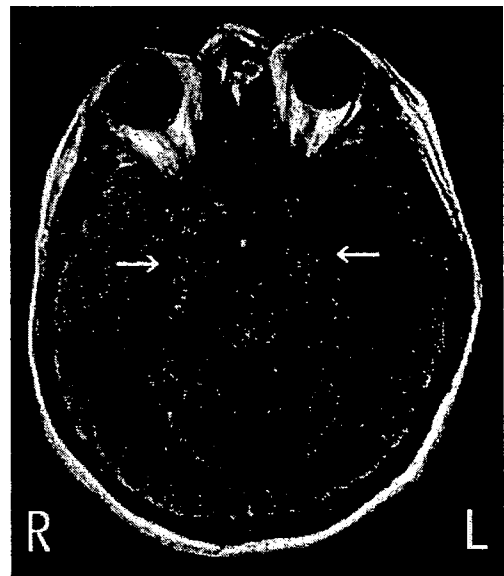


Fig. 1 Axial brain FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) MRI (TR 8,000/TE 130) on the 6th day demonstrates high intensity areas in the mesial temporal lobe bilaterally (arrows).

ml(正常0~57.0)と陽性で、TSHレセプター抗体は陰性であった。抗核抗体は80倍と弱陽性で、抗DNA抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗RNP抗体、抗Sm抗体、抗カルジオリピン抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、抗Hu抗体はすべて陰性であった(Table 1)。前医で検査した髄液HSV-DNAは陰性で、血清、髄液のHSV抗体価には有意な変動をみとめ

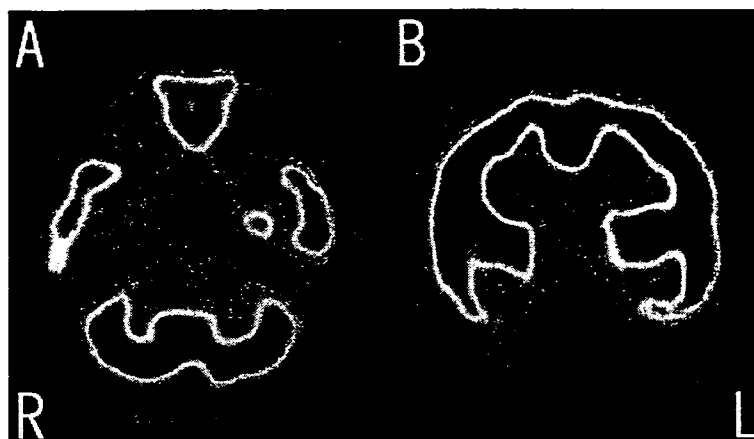


Fig. 2 The technetium-99m-ECD single photon emission computed tomography (SPECT) on the 9th day shows hypoperfusion of the mesial temporal lobe bilaterally (Rt > Lt) on the transaxial (A) and coronal (B) slices.

なかった。血清 human immunodeficiency virus 抗体は陰性で、Epstein-Barr virus, cytomegalo virus 抗体価も有意な上昇はみとめられなかった。CEA, CA19-9, AFP も正常範囲であった。マンモグラフィ、胸部 CT や腹部エコーで悪性腫瘍を示唆する所見はなかった。

脳波は両側前頭葉から側頭葉を中心とした δ 波が出現し、一部に鋭波が混入していた。頭部単純 MRI では両側側頭葉内側に T_2 強調画像、FLAIR 画像で淡い高信号をみとめた (Fig. 1)。脳血流シンチでは両側性 (右 > 左) に側頭葉内側の血流低下をみとめた (Fig. 2)。

入院後経過：臨床経過および各種検査所見から急性辺縁系脳炎と暫定診断し、アシクロビル (1,500mg/日) とステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1g × 3 日間) をおこなうとともにフェニトイン (250mg/日) の静脈内投与を開始した。ステロイドパルス療法終了後からプレドニゾロンの内服 (60mg/日) に切りかえた。髄液中の HSV-DNA が陰性であることを確認した時点でアシクロビルを中止し、NHLE と診断し治療を継続した。第 17 病日には発熱、意識障害、Babinski 徴候および足クローヌスは消失した。入院後も全身性の痙攣発作を数回みとめたので、フェニトイン投与を継続したが、肝機能障害が出現したためカルバマゼピンとクロバザムに変更し、痙攣発作は消失した。

記憶障害は経過とともに改善したが、入院前 3 カ月間の逆行性健忘は回復しなかった。第 24 病日に施行した神経心理検査では、Mini Mental State Examination (MMSE) 26/30 で、三単語遅延再生と 7 シリーズで減点していた。リバーミード標準記憶検査は標準プロフィール 18/24 (39 歳以下平均 22.95 ± 1.27)、スクリーニング点 8/12 (同平均 11.15 ± 1.03) と低下していた。レーブン色彩マトリシス検査と Trail Making Test は正常であった。第 30 病日に実施した MMSE では 7 シリーズが改善し 28/30 であった。

痙攣発作が消失したので第 49 病日に退院した。ステロイド

Table 2 Autoantibodies against GluR and NAE in the serum and CSF

	The day 4 th .		4 months after	
	serum	CSF	serum	CSF
GluRe2 IgG	+	+	-	-
GluRe2 IgM	+	-	-	-
GluR82 IgG	-	-	-	-
GluRe2 IgM	-	-	-	-
NAE	+	-	+	-

GluR = the NMDA glutamate receptor

NAE = the amino terminal of α -enolase

剤は漸減中止した。橋本脳症の可能性もうたがい保存血清で NAE 抗体を測定したところ陽性であった。また急性辺縁系脳炎の観点から急性期 (第 4 病日) の血清および髄液の GluR 抗体を測定したところ、GluRe2 抗体が血清 IgG, IgM とともに陽性で、髄液では IgG 陽性、IgM 陰性であった。これらは発症約 4 カ月後にはすべて陰性化した。一方、GluR82 抗体は、血清、髄液ともに全経過を通じて陰性であった (Table 2)。

考 察

本症例は急性に発熱、記憶障害、痙攣発作で発症した。髄液細胞数の軽度増加、頭部 MRI で両側側頭葉の異常信号をみとめ、髄液 HSV-DNA が陰性だったことから、入院当初は NHLE をうたがった。しかし、基礎疾患の検索により、free T_3 の軽度低下と抗 TPO 抗体、マイクロゾームテストおよび抗サイログロブリン抗体が陽性であったので橋本病の存在が明らかとなった¹⁾。さらに、橋本脳症に特異度が高いとされる血清 NAE 抗体⁹⁾が陽性であった。血清抗 α -enolase 抗体は橋本脳症のほか様々な自己免疫疾患などでみとめられ、とくに

paraneoplastic retinopathy では N 末端に対する抗体をみとめる¹²⁾。そのため、NAE 抗体のみで橋本脳症の診断は確定できない。しかし本例は先に述べたように背景に橋本病が存在し、脳症状を呈しておりステロイド剤での改善をみとめたので最終的に橋本脳症と臨床診断した。

橋本脳症は抗甲状腺抗体陽性者において、意識障害、痙攣、ミオクローヌスや振戦などの多彩な神経症状を呈する自己免疫性脳症である¹⁾。特徴的臨床症状にしたがって、くりかえす脳卒中様発作や脳局所症状を示す血管炎型と、精神症状と認知症などがしだいに進行するびまん性進行型に分類されることもある¹³⁾。髄液検査では、細胞数はほとんどの症例で正常であるが、7~25% に軽度の増加をみとめ¹⁴⁾、約 70% の症例で蛋白が増加する¹²⁾。脳 CT および MRI 画像では、約 65% の症例で異常をみとめない¹⁾が、可逆性白質病変¹⁵⁾¹⁶⁾や辺縁系脳炎様の所見⁹⁾¹⁰⁾、深部白質や基底核の限局性病変¹³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾なども報告されている。剖検や脳生検では病理学的に脳の血管炎がみとめられ、本症をひきおこす病態であると推察されている¹⁹⁾²⁰⁾。しかし血管炎をみとめなかった症例もあり²¹⁾²²⁾、自己抗体による神経細胞障害²¹⁾²²⁾や血管炎あるいは vasculopathy¹⁹⁾²⁰⁾によってひきおこされる脳症と考えられている。近年、 α -enolase が橋本脳症の原因抗原の一つであることが明らかにされた²³⁾。そのため NAE 抗体の測定によって橋本脳症の血清診断が可能となった⁴⁾。この α -enolase は血管内皮に豊富に存在するので、それによって自己免疫性の血管炎や vasculopathy がひきおこされる機序が推察されている¹³⁾。

本例は、臨床的には記憶障害を主症状とし、脳 MRI では両側性に側頭葉内側部に病変をみとめ、症候学的には辺縁系脳炎の範疇に入る。辺縁系脳炎にはいくつかの原因、病態が存在する。湯浅ら⁹⁾は、①傍腫瘍性、②ウイルス感染性、③自己免疫疾患合併性、④自己抗体介在性の 4 型に分類して、別項に原因未同定枠を設ける分類を提唱しているが、大別すれば感染性と免疫介在性に分類できる。本例を辺縁系脳炎の視点からみれば、橋本病を背景に持つ免疫介在性脳炎といえる。これまでも橋本脳症で両側の海馬と側頭葉内側部に病変をみとめた症例⁹⁾¹⁰⁾や、画像で側頭葉病変はないが臨床症状および脳波所見から側頭葉内側部の障害が示唆された症例¹⁷⁾²⁴⁾の報告があるので、辺縁系脳炎の臨床像を呈する症例の中には橋本脳症がふくまれている可能性がある。

一方、本例では急性期の血清および髄液中に GluRe2 抗体が検出された。GluRe2 抗体は、Rasmussen 脳炎や小児の慢性進行性持続性部分てんかんなどで高率に陽性となることで注目された。だが急性脳炎や辺縁系脳炎でもみとめられることがあり、現在では疾患特異性はないと考えられている²⁵⁾。高橋ら^{26)~28)}の多数例の解析によれば、神経症状発症時に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚、単発のけいれん発作などで発症する限局性脳炎では、血清 GluRe2 抗体は約 78% で陽性であった。辺縁系脳炎と考えられている限局性脳炎では、発病初期の髄液 GluRe2 抗体陽性群で記憶障害や見当識障害で発症する例が多い。このことから GluRe2 抗体が発病に関与している可能性が示唆されている。GluR 抗体が産生される機序は明らか

ではない。感染などを契機に T 細胞が活性化されて細胞性免疫による組織障害がおり、その結果として抗体が産生されるという説²⁹⁾と、何らかの感染にともなって生成された抗体が分子相同性を有する GluR に対する抗体となる説³⁰⁾がある。

本例のばあい、GluR 抗体が一次的原因となって発症および臨床症状に関与したのか、それとも橋本脳症の自己免疫機序による血管炎あるいは vasculopathy などによって海馬を中心とした側頭葉内側構造が障害され、その結果として二次的に産生されたのかは不明である。高橋らの検討では、橋本脳症の血清と髄液で GluRe2 抗体を測定したところ、血清 IgG 抗体が 8 例中 5 例、IgM 抗体が 7 例中 3 例で検出され、髄液では IgG 抗体が 6 例中 2 例、IgM 抗体が 6 例中 1 例で検出された(高橋ら、私信)。各症例における臨床像との関連は検討されていないが、橋本脳症の中にも GluRe2 抗体が陽性になる症例が存在するので、脳症の発症あるいは臨床像への影響について、今後、症例の蓄積および臨床的、基礎的検討が必要である。

非ヘルペス性辺縁系脳炎として報告されている症例の中で、甲状腺機能や甲状腺自己抗体などの検索が十分におこなわれていないばあいには橋本脳症が看過されている可能性が指摘されている²⁾。橋本脳症では再発も念頭において経過観察する必要があり³¹⁾、治療法で辺縁系脳炎とはことなった配慮も必要であるので、両者を初期に鑑別診断しておく必要がある。

文 献

- 1) 栗山 勝, 藤井明弘, 米田 誠: 橋本脳症の臨床病態—報告例 127 症例の臨床像—. Annual Review 神経, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠ら 編, 中外医薬社, 東京, 2005, pp 221—229
- 2) 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
- 3) 米田 誠, 藤井明弘, 栗山 勝: 甲状腺疾患と脳症. 神経治療 2006; 23: 133—138
- 4) Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al: Autoantibodies against the amino terminal of α -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. J Neuroimmunol 2005; 162: 130—136
- 5) 庄司紘史: 非ヘルペス性辺縁系脳炎の最近の動き. Neuroinfection 2005; 10: 41—43
- 6) 湯浅龍彦, 根本英明: 非ヘルペス性辺縁系脳炎—自己抗体が介在する急性可逆性辺縁系脳炎について—. Clin Neurosci 2005; 23: 75—78
- 7) 林 裕一, 松山善次郎, 高橋幸利ら: 抗グルタミン酸受容体 $\alpha 2$ 抗体をみとめた非ヘルペス性脳炎の 1 例. 臨床神経 2005; 45: 657—662
- 8) 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). 臨床神経 2004; 44 : 1124
- 9) Takahashi S, Mitamura R, Itoh Y, et al: Hashimoto encephalopathy: etiologic considerations. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 328—331
 - 10) Dominick JHM, Burke T, Connolly S, et al: Amnesic syndrome with bilateral mesial temporal lobe involvement in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2000; 54: 737—739
 - 11) 吉田敏行, 田中祐司: 甲状腺機能低下症の診断基準・病型分類・重症度. *内科* 2005; 95 : 1797—1801
 - 12) Terrier B, Degand N, Guilpain P, et al: Alpha-enolase: a target of antibodies in infectious and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2007; 6: 176—182
 - 13) 福永真実, 村井弘之, 三野原元澄ら: 両側淡蒼球から内包膝部にかけての限局性病変を有し, 記憶障害と遂行機能障害をきたした橋本脳症の1例. *臨床神経* 2006; 46 : 568—571
 - 14) Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al: Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63: 197—202
 - 15) 若井正一, 西影裕文, 五島一征: 可逆性白質病変と髄液抗甲状腺抗体とをみとめた橋本脳症の1例. *臨床神経* 2004; 44 : 432—437
 - 16) 加藤裕司, 中里良彦, 伊藤康男ら: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome を呈した橋本脳症の1例. *臨床神経* 2006; 46 : 550—554
 - 17) Arain A, Abou-Khalil B, Moses H: Hashimoto's encephalopathy: documentation of mesial temporal seizure origin by ictal EEG. *Seizure* 2001; 10: 438—441
 - 18) Ferracci F, Bertiato G, Moretto G: Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 2004; 217: 165—168
 - 19) Nolte KW, Unbehau A, Sieker H, et al: Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology* 2000; 54: 769
 - 20) Duffey P, Yee S, Reid IN, et al: Hashimoto's encephalopathy: postmortem findings after fatal status epilepticus. *Neurology* 2003; 61: 1124—1126
 - 21) Oide T, Tokuda T, Yazaki M, et al: Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci* 2004; 217: 7—12
 - 22) Striano P, Pagliuca M, Andreone V, et al: Unfavourable outcome of Hashimoto encephalopathy due to status epilepticus. One autopsy case. *J Neurol* 2006; 253: 248—249
 - 23) Ochi H, Horiuchi I, Araki N, et al: Proteomic analysis of human brain identifies α -enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett* 2002; 528: 197—202
 - 24) Vasconcellos E, Pina-Garza JE, Fakhoury T, et al: Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatric Neurology* 1999; 20: 394—398
 - 25) 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
 - 26) 高橋幸利, 西村成子, 藤原建樹ら: 急性脳炎における GluRe2 自己抗体の検討. 文部科学省科学研究費補助金 急性脳炎・脳症におけるグルタミン酸受容体自己抗体の役割と治療法の研究 (主任研究者: 高橋幸利) 平成 15 年度~平成 16 年度研究成果報告書, 2005, pp 20—32
 - 27) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurol* 2006; 1: 291—302
 - 28) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野ら: 自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性. *臨床精神薬理* 2007; 10 : 607—616
 - 29) 高橋幸利, 西村成子, 松尾直樹ら: 慢性進行性持続性部分てんかんと抗 GluRe2 抗体. *小児科診療* 2003; 66 : 98—102
 - 30) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al: Autoantibodies to Glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265: 648—651
 - 31) Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al: Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; 243: 585—593

Abstract

Non-herpetic acute limbic encephalitis-like manifestation in a case of Hashimoto's encephalopathy with positive autoantibodies against ionotropic glutamate receptor $\epsilon 2$

Akihiro Shindo, M.D.¹⁾, Yuichiro Ii, M.D.¹⁾, Ryogen Sasaki, M.D.¹⁾,
Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾, Makoto Yoneda, M.D.³⁾ and Shigeki Kuzuhara, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

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

³⁾Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

A 37-year-old woman developed memory disturbance and seizures preceded by headache and high fever. Physical examination revealed persistent high fever, confusion, neck stiffness, anterograde and retrograde amnesia and disorientation. CSF showed pleocytosis and normal glucose level, and negative herpes simplex virus DNA on PCR. The fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI of the brain demonstrated nearly symmetric high signal intensity areas in the bilateral mesial temporal lobes. The tentative clinical diagnosis was non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE), and administration of methylprednisolone improved her conditions. Laboratory tests revealed mild hypothyroidism with high titers of serum antibodies against TPO and thyroglobulin, consistent with Hashimoto's disease. In addition, antibodies against amino terminal of α -enolase in the serum and those against glutamate receptor (GluR) $\epsilon 2$ in the serum and CSF were positive. A final diagnosis of Hashimoto's encephalopathy associated with GluR $\epsilon 2$ antibody was made. The present case suggests that NHALE-like clinical manifestation can be produced by autoimmune-mediated encephalopathies.

(Clin Neurol, 47: 629—634, 2007)

Key words: non-herpetic acute limbic encephalitis, Hashimoto's encephalopathy, anti-GluR antibody, anti α -enolase antibody, autoimmune encephalitis

原著

麻疹・風疹混合ワクチン接種後に発症した急性小脳失調症・opsoclonus-myoclonus syndrome の一例*

杉山 延喜¹⁾ 松田 晋一¹⁾ 小池 隆志¹⁾
 小林 隆¹⁾ 兵頭 裕美¹⁾ 佐々木 真理子¹⁾
 森本 克¹⁾ 新村 文男¹⁾ 太田 和代^{1,2)}
 高橋 幸利³⁾ 王 康雅¹⁾

要旨 症例は1歳6カ月の女兒。麻疹・風疹混合ワクチン(MRワクチン)の接種後10日の時点で、小脳症状の出現を認め、急性小脳失調症と診断した。その後オプソクローヌス、睡眠時ミオクローヌスが出現し、opsoclonus-myoclonus syndromeを呈するに至った。ステロイドパルス療法により各症状の改善を認めた。本症例では先行感染や基礎疾患がなく、MRワクチン接種による副反応が疑われた。

はじめに

2005年7月の予防接種法の改正により、2006年4月1日より麻疹・風疹混合ワクチン(MRワクチン)が開始された。その背景として2004年に認められた先天性風疹症候群の発生増加への対策がその基本にあり、2005年にWHOが西太平洋地域において麻疹排除目標を2012年と設定したと併せて考慮された経緯がある^{1,2)}。MRワクチンによる副反応の報告は接種開始からまだ間もないため少なく、特に中枢神経障害の副反応の報告はない。今回われわれは臨床症状から急性小脳失調症(ACA)とopsoclonus-myoclonus syndrome

(OMS)を呈し、各種検査からその発症にMRワクチン接種関与が強く疑われた症例を経験したので、ここに報告する。

I. 症 例

〔症 例〕 1歳6カ月、女兒。

主訴：動作時振戦、歩行障害。

既往歴および家族歴：特記事項なし。

発達歴：定頸4カ月、坐位7カ月、つたい歩き11カ月、独歩1歳2カ月、小走り1歳6カ月、単語1歳4カ月。

予防接種歴：入院前6カ月以内でMRワクチン以外に他の予防接種歴なし。

* A case of a acute cerebellar ataxia and opsoclonus-myoclonus syndrome following measles-rubella (MR) vaccination

Key words：麻疹・風疹混合ワクチン(MRワクチン)、副反応、急性小脳失調症、opsoclonus-myoclonus syndrome、メチルプレドニゾロン・パルス療法

1) 東海大学医学部専門診療学系小児科学 Nobuyoshi Sugiyama, Shin-ichi Matsuda, Takashi Koike, Takashi Kobayashi, Hiromi Hyodo, Mariko Sasaki, Tsuyoshi Morimoto, Fumio Niimura, Kazuyo Ota, Yasumasa Oh
 [〒259-1193 伊勢原市下糟屋143]

2) ひかりこどもクリニック Kazuyo Ota

3) 国立病院機構静岡てんかん神経医療センター小児科 Yukitoshi Takahashi

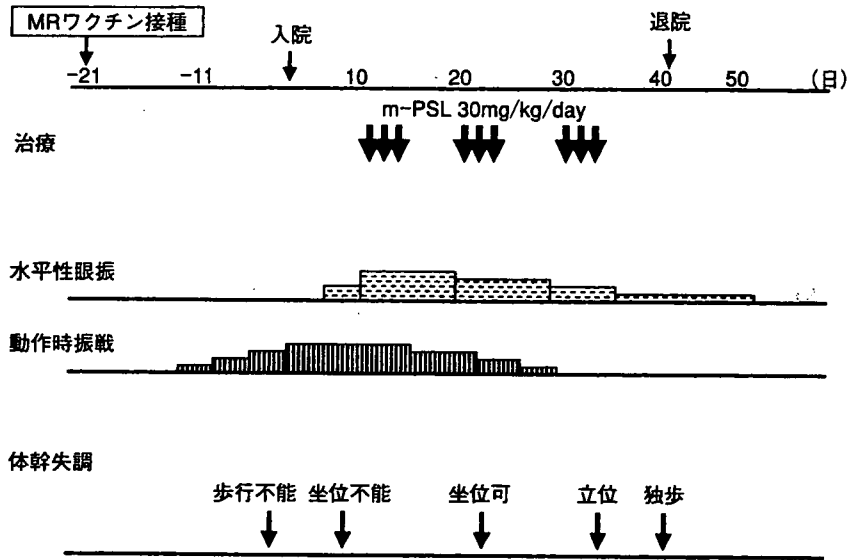


図1 1回目入院後経過
m-PSL：メチルプレドニゾン・パルス療法

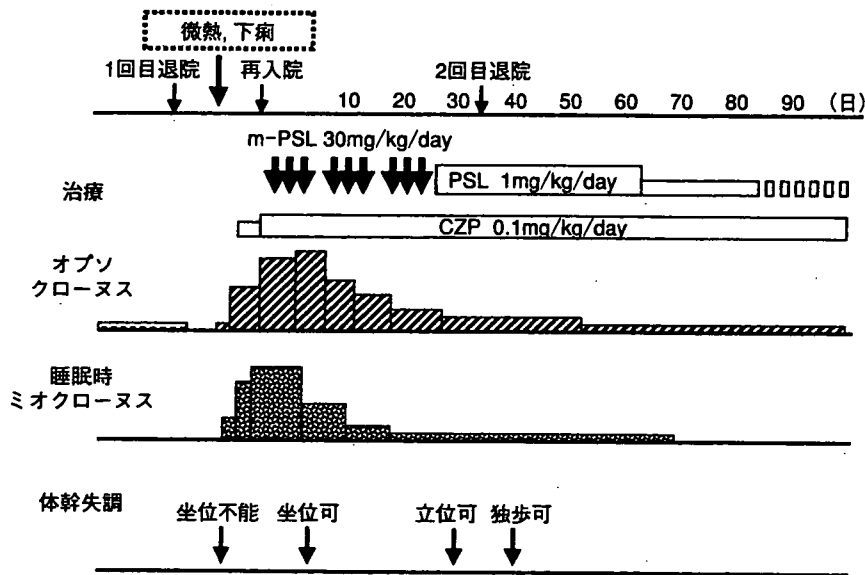


図2 2回目入院後経過
m-PSL：メチルプレドニゾン・パルス療法 PSL：prednisolone CZP：clonazepam

現病歴：入院前6カ月以内に発熱を含め感冒症状はなかった。入院21日前にMRワクチン(タケダ, Lot No. Y 001)を接種された。入院11日前(1病日)よりおもちゃを取ろうとする手が震えているのに気づいた。経過をみていたが徐々に歩行

距離が短くなり、また坐位の時間が長くなっていった。入院当日(11病日)当院受診し、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：一般理学的所見異常なし。神経学的所見は意識清明で髄膜刺激症状なし。脳神経障

害もなかった。両上肢の動作時振戦を認め、つまり立ちが不安定で独歩は不能であった。筋緊張および深部腱反射は正常であった。

経過 (図 1, 2) : 末梢血, 尿, 血液生化学検査は異常なし。神経芽細胞腫のマーカーである VMA や HVA は正常で, 血清アミノ酸分析も正常であった。その他マイコプラズマ抗体価やインフルエンザ, アデノ, コクサッキー, EB など急性小脳失調症をきたす可能性のあるウイルス抗体価の有意な上昇はなかった (表 1)。髄液検査では, 細胞数 $2/\text{mm}^3$, 糖 59 mg/dl , 蛋白 26 mg/dl , オリゴクローナル IgG バンド陰性, ミエリン塩基性蛋白

は正常で, 髄液中のウイルス分離も陰性であった。血清麻疹, 風疹抗体価は麻疹 IgM (EIA) 3.70, IgG (EIA) 45.9, 風疹抗体価 IgM (FA) <10, IgG (FA) 40 であった。また, 髄液中の麻疹, 風疹抗体価は各々陰性であった (表 2)。頭部 MRI で異常所見はなく, MIBG シンチグラフィも正常であった。なお, 頭部 MRI は発症 3 週後, 1 カ月後, 2 カ月後, 3 カ月後, 4 カ月後, 8 カ月後にも施行したが, 小脳萎縮を含め一度も異常所見を認めなかった。急性小脳失調症と診断し, 経過をみていたが自然回復はなく, 水平性眼振の出現, 坐位保持も困難となり小脳症状の増悪を認め, 入院 11 日目 (22 病日) からメチルプレドニゾン・パルス療法 (30 mg/kg/day) を 3 日間連日で 3 クール施行した。その後, 動作時振戦は消失, 軽度水平性眼振の残存, 1, 2 歩の独歩が可能となり小脳症状の改善傾向を認め, 入院 41 日目に退院となった。退院 4 日目に微熱と軽度の水様性下痢が出現した。同日より, 常時多方向性眼振 (オブスクロヌス) と睡眠時に増加する両下肢のミオクローヌスが出現し, 日中でも体幹失調が進行し, 坐位保持も困難となった。そのため退院 2 週間後に再度入院となった。血液, 尿検査, 髄液検査で異常はなかった。便培養を含め各種細菌培養検査は陰性で, 各種ウイルス抗体価の上昇もなかった。なお 1, 2 回目の入院中に慢性小脳炎や opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS) に認めることのある血清および髄液の抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ 抗体は IgG, IgM とともに陰性であった。また, 睡眠時ミオクローヌス出現時の発作時脳波を行ったが, てんかん性異常波は認めなかった。胸・腹部 CT を施

表 1 初回入院時ウイルス抗体価検査

水痘-帯状疱疹ウイルス IgG (EIA)	<2.0 (-)
水痘-帯状疱疹ウイルス IgM (EIA)	0.27 (-)
コクサッキー-A9 (CF)	<4
コクサッキー-B1 (CF)	<4
コクサッキー-B2 (CF)	<4
コクサッキー-B3 (CF)	<4
コクサッキー-B4 (CF)	<4
コクサッキー-B5 (CF)	<4
コクサッキー-B6 (CF)	<4
エコー-3 (HI)	<8
エコー-7 (HI)	<8
エコー-11 (HI)	<8
マイコプラズマ (PA)	<40
EB 抗 VCA-IgG	<10
EB 抗 VCA-IgM	<10
EB 抗 EBNA (FA)	<10
アデノウイルス (CF)	<4
インフルエンザウイルス A (迅速)	-
インフルエンザウイルス B (迅速)	-

表 2 麻疹風疹ウイルス抗体価の推移

	MR ワクチン接種 29 日後	MR ワクチン接種 159 日後
血清麻疹 IgM (EIA)	3.70 (+)	0.75 (-)
血清麻疹 IgG (EIA)	45.9 (+)	10.4 (+)
血清風疹 IgM (FA)	<10	<10
血清風疹 IgG (FA)	40	640
髄液麻疹 IgM (EIA)	<0.14 (-)	
髄液麻疹 IgG (EIA)	<0.2 (-)	
髄液風疹 IgM (FA)	<1	
髄液風疹 IgG (FA)	<1	