

Fig. 1 Spinal MRI

Spinal T₂-weighted MR images (axial slice: TR 3,600; TE 94, sagittal slice: TR 3,000; TE 102) show high-intensity lesion in the spinal cord at the level of Th 9/10.

障害

家族歴 特記すべきことなし

既往歴 18歳：虫垂炎，22歳：声帯ポリープ切除，水痘罹患の既往はなし

現病歴 生来健康で，介護福祉士として主に在宅療養者の介護に従事していた。2006年7月中旬から下旬頃，体幹部に帯状疱疹様の発疹を呈していた高齢者の介護を担当していた。8月上旬，顔面，体幹，四肢に水疱が出現した。その翌日より，39°C台の発熱を認め，近医で水痘と診断された。水痘発症4日目より，腰背部に強い痛みを生じ，5日目より急速に両下肢筋力低下が進行し，歩行困難となった。また同時に尿意，便意の消失を認めたため当科に入院した。

入院時現症 身長147cm，体重44kg，血圧125/72mmHg，脈拍89回/分・整，体温39.5°C，顔面および軟口蓋，体幹，四肢に散在する水疱を認めた。心肺腹部の理学的所見に異常はなく，浮腫はみられなかった。神経学的には，意識清明で脳神経領域に異常は認めなかった。運動系では，両下肢筋力低下（遠位，近位ともMMT1レベル）があり，両下肢の腱反射消失を認めたが，病的反射は認めなかった。自律神経系では，尿意，便意は共に消失し，尿閉，便秘の状態であった。感覚系では，L2以下の両下肢錯覚を認め，軽く触れただけで痛みとして感じる状態であり，振動覚検査は評価不能であった。小脳系に異常はなかった。項部硬直を認めたが，Kernig徴候は陰性であった。

検査所見 白血球は6,000/ μ lで分画に異常はなかったが，血沈は29mm/hと中等度促進し，CRPは1.38mg/dlと軽度陽性を認めた。肝機能，腎機能，電解質を

含めて異常を認めなかった。抗核抗体，リウマチ因子，抗DNA抗体，抗SS-A抗体，抗SS-B抗体はすべて陰性であった。感染症については，梅毒，HBs抗原，抗HCV抗体，抗HTLV-1抗体，抗HIV-1/2抗体はすべて陰性であった。血清ウイルス抗体価については，抗VZV-IgM抗体（EIA法）は9.6MI（基準値<1.0MI）と陽性で，抗VZV-IgG抗体（EIA法）は26.0GI（<1.0GI）であった。また髄液検査では，細胞数387/ μ l（単核球363/ μ l，多核球24/ μ l），蛋白279mg/dl，糖43mg/dlと単核球優位の細胞数増多と蛋白上昇，糖の低下がみられた。髄液中の抗VZV-IgM抗体（EIA法）は2.4MI（<1.0MI）と陽性で，抗VZV-IgG抗体（EIA法）は2.0GI（<1.0GI）であった。また髄液中のVZV-DNA（PCR法）は陽性を示した。脊髄MRIでは，第9/10胸椎体レベルに脊髄の腫大とT₂強調画像で同部位に異常高信号域を認めた（Fig.1）。また，頭部MRIでは異常所見を認めなかった。

入院後経過 水痘感染の既往がなく，全身に散在する水疱を生じ，血清抗VZV-IgM抗体の上昇を認めたことから水痘と診断した。また水痘発症5日後より神経症状をきたし，髄液の抗VZV-IgM抗体が陽性でかつPCR法でVZV-DNAが陽性であり，画像上，胸髄に異常信号を認めたことから水痘による脊髄炎と診断した。アシクロビル1,500mg/日を14日間， γ -グロブリン（ポリグロビンN[®]）5g/日を5日間，二次感染予防のため抗生物質を併用した。入院後第5病日（以下，第5病日）には解熱し，第7病日には筋力に改善がみられ，ベッドから車

註）ポリグロビンNは現在，製造，販売中止となっている。

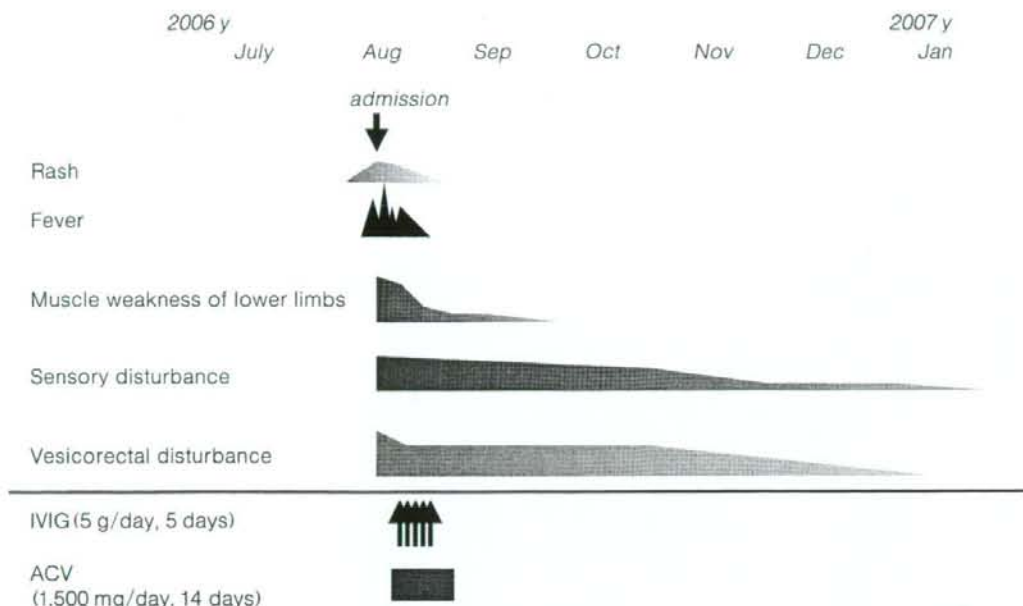


Fig. 2 Clinical course

Neurological complications began 5 days after following the appearance of rash. [Abbreviation] ACV: acyclovir, IVIG: intravenous immunoglobulin.

椅子にやっと移乗できる程度になった。感覚障害についてもやや改善し、両足底部に局限した痛覚過敏およびL2以下のしびれ感へと変化した。排便障害は数日で改善したものの、排尿障害は遷延し、尿閉が続いていたので膀胱内にバルーンカテーテルを留置し、家族の希望もあり、近医に転院した。その後は、近医でリハビリテーションを行い、第14病日には、手すりを用いれば歩行可能となった。第20病日には、手すりにつかまれば階段を昇れるようになったので近医を退院した。発症から1カ月後には手すりがなくても歩行可能となった。感覚障害については、L2以下のしびれ感が続いていたものの、発症から約1カ月後には、しびれ感が半減し、次第に足趾に局限するようになり、発症5カ月後では、両足の第5趾に局限した軽度のしびれ感を残すのみとなった。一方、排尿障害についてはその後も遷延し、定期的自己導尿を行っていたが、発症から5カ月後には軽快した(Fig. 2)。

II. 考 察

水痘はVZVの初感染によって起こる感染症で、帯状疱疹は、VZVの再活性化により起こるため、同じVZVに関連した脊髄炎ではあるが、発症機序の観点から両者

の呼称を区別している¹⁾。本邦の過去の水痘脊髄炎の報告はすべて小児例^{1,3,4)}であるが、帯状疱疹に伴う脊髄炎は成人例を中心に本邦でも報告が散見されている⁵⁾。

本邦では、9割強の人が幼小児期に水痘を発症またはVZVに不顕性感染しているといわれており、成人でVZVに初感染することは稀であった。しかし近年、社会環境の変化などから、小児期にVZVに感染する機会が少なくなっており、成人になって初感染する可能性が高まり、水痘の5%を占めるまでになった²⁾。

水痘に神経症状を合併する頻度は、0.01~1.5%¹⁾といわれており、本邦の小児水痘の神経合併症のほとんどは脳炎、小脳失調である。また脊髄炎は稀であり、神経症状を合併した小児水痘の4.2%と報告されている¹⁾。また神経症状合併と発症年齢の関係については、小脳失調は主に乳幼児期が多いのに対し、脳炎、脊髄炎は、幼児期から学童期に起こり、中枢神経系の障害であっても年齢により障害部位に差がみられた¹⁾。また、小児例に比べ、成人例では広範な神経障害を呈するといわれている²⁾ものの、成人水痘の神経合併症の頻度や脊髄炎の頻度については明らかではない。1935年、Underwood⁶⁾は、32歳女性、34歳男性の2例の成人水痘脊髄炎を報告し、成人にも起こりうる合併症として報告している。MRI登

Table 1 Varicella myelitis in healthy adult

Author(year)	Age/Sex	Symptoms/MRI findings	Therapy/Prognosis
Rosenfeld, et al (1993) ⁷⁾	18/F	muscle weakness of lower limbs sensory disturbance(Th3-) urinary disturbance	ACV, mPSL /improvement after 14 days
Gilden, et al (1994) ⁸⁾	23/M	/C4-5, Th2-8 multiple long lesions muscle weakness of lower limbs sensory disturbance(Th10-) urinary disturbance	ACV, DXA /improvement after 7 days
Yang, et al (1994) ⁹⁾	22/M	/no obvious findings of MRI muscle weakness of lower limbs sensory disturbance(C5-) urinary disturbance	not written /improvement slowly(months)
Çelik, et al (2001) ¹⁰⁾	30/M	/MRI findings were not written muscle weakness of lower limbs sensory disturbance(L1-) urinary disturbance	ACV was not used /improvement after 1 month
Our case	25/F	/no obvious findings of MRI muscle weakness of lower limbs sensory disturbance(L2-) vesicorectal disturbance /Th9-10 high intensity lesion	ACV, IVIG /improvement after 5 months

Varicella myelitis is very rarely observed in healthy adult: 4 cases have been reported previously. Earlier patients received combination therapy of acyclovir and intravenous steroid showed improved. [Abbreviation] ACV: acyclovir, mPSL: methylprednisolone, DXA: dexamethasone, IVIG: intravenous immunoglobulin.

場以降、18歳以上の健康な成人に発症した水痘脊髄炎は、渉猟し得た限りにおいて、これまでに4例の報告⁷⁻¹⁰⁾しかなく、すべて30歳以下の比較的若年症例である(Table 1)。水痘脊髄炎の予後については、小児例を中心に後遺症なく治癒する例が多く報告されている^{1,3,4,7,8,11)}が、本例では運動障害の回復に1カ月、排尿障害の回復に5カ月を要し、社会復帰の妨げとなった。

発疹出現から神経症状発症までの期間は、椎原¹⁾によれば、発疹後10日以内に神経症状を発症することが多いと報告されており、本例でも発疹5日後に神経症状が発症していた。

皮疹の分布においては、帯状疱疹に伴う脊髄炎の場合、免疫不全者を除けば皮疹を認める領域と、脊髄罹患部位がほぼ一致する例が多いのに対し、水痘脊髄炎では全身性の発疹であり、脊髄の障害部位とはまったく関係がないといえる。

治療は、アシクロビルに加え、 γ -グロブリン製剤、副腎皮質ホルモンの投与が有効である。本例で使用した γ -グロブリン製剤のポリグロビンN[®]は、水痘に対する抗体価が高い製剤であり、アシクロビルと本剤を併用したほうがより効果的である。しかし、本例を含めた成人水痘脊髄炎5例⁷⁻¹⁰⁾(Table 1)を検討してみると、症状、

重症度はほぼ同じであるものの、ステロイドを早期から用いた症例では、回復が1~2週間と早い傾向^{7,8)}がみられた。本例では、アシクロビルおよび γ -グロブリンの投与により運動症状の劇的な回復がみられたため、ステロイドの使用を見合わせた。全経過からは排尿障害が遅延した1つの要因となっていた可能性は否定できない。

われわれは、院内感染対策ガイドラインに則り、治療・ケアにあたったが、ガイドラインは病院内で適応されることを想定しており、在宅医療・介護の現場では、感染対策は徹底されていない。したがってこのような症例が再び起こらないよう、介護者への感染症に関する知識の啓蒙ならびにワクチン接種など感染対策が重要である。

結 語

1) 介護従事者に発症した水痘脊髄炎の1例を報告した。

2) 在宅医療・介護の現場においても、ワクチンの接種などの感染対策、介護者への感染症に関する知識の啓蒙が重要である。

謝辞

本例の感染対策につきましてご教授いただきました岐阜大学医学部附属病院生体支援センター村上啓雄先生に深謝いたします。また、在宅医療・介護現場における感染対策の現状などにつきましてご意見を賜りました宮坂医院 宮坂圭一先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第201回日本内科学会東海地方会（2007年2月10日、津）で発表した。

文献

- 1) 椎原弘章: 水痘・帯状疱疹ウイルス。脳と発達 25: 128-134, 1993
- 2) Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S: Varicella. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 9th ed, Public Health Foundation, Washington DC, 2006, pp171-175
- 3) 鈴木義之, 鈴木昌樹, 福山幸夫: 水痘の神経合併症について。神経進歩 11: 887-896, 1967
- 4) 隅 清臣, 後藤まり子, 長浦智明, 杉田隆博, 塩見正司, 他: 水痘脳炎。小児内科 13: 693-699, 1981
- 5) 福武敏夫: 水痘-帯状疱疹ウイルス脊髄炎。神経内科 66: 422-430, 2007
- 6) Underwood EA: The neurological complication of varicella. Brit J Child Dis 32: 83-107, 177-196, 1935
- 7) Rosenfeld J, Taylor CL, Atlas SW: Myelitis following chickenpox: a case report. Neurology 43: 1834-1836, 1993
- 8) Gilden DH, Beinlich BR, Rubinstein EM, Stommel E, Swenson R, et al: Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. Neurology 44: 1818-1823, 1994
- 9) Yang CH, Yiang TG, Peng MY, Hsu GJ: Neurological complication of Varicella: A report of two cases. Chin Med J (Taipei) 53: 253-256, 1994
- 10) Çelik Y, Tabak F, Mert A, Çelik AD, Aktuğlu Y: Transverse myelitis caused by Varicella. Clin Neurol Neurosurg 103: 260-261, 2001
- 11) Echevarria JM, Casas I, Martinez-Martin P: Infection of the nervous system caused by varicella-zoster virus: a review. Intervirology 40: 72-84, 1997

許諾済複製物シールについてのお知らせ

日本著作出版権管理システム

JCLSが許諾した複製物には、許諾済複製物シールが貼付されています。

日本著作出版権管理システム(JCLS)が正規に許諾した複製物のうち、

- ①スポット契約（個人や団体の利用者が複製利用のつど事前に申告してJCLSがこれを許可する複製利用契約）の複製物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複製物
- ③JCLSと利用契約を締結している複製事業者（ドキュメントサプライヤー＝DS）が提供する複製物

については、当該複製物が著作権法に基づいた正規の許諾複製物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複製物シール」を2006年1月1日より複製物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約（自社の保有資料を自社で複製し、社内内で使用）分の複製物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複製物シールについてのお問い合わせは、
（株）日本著作出版権管理システム（JCLS）までお願い申し上げます。
電話 03-3817-5670、Fax 03-3815-8199、E-mail: info@jcls.co.jp



シール見本（実物は直径17mm）

抗GluR ϵ 2抗体陽性成人急性脳炎患者の臨床的特徴 ならびに免疫組織学的解析

木村 暁夫¹ 保住 功¹ 高橋 幸利² 犬塚 貴¹

岐阜大学大学院医学研究科神経内科・老年学分野¹, 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター²

NMDA 型グルタミン酸受容体(GluR) ϵ 2 サブユニットは、辺縁系ならびに大脳皮質を含む前脳領域に発現し¹⁾、記憶・学習に重要な役割を果たしていることが知られている²⁾。著者らは、成人急性脳炎および脳症患者の血清および髄液検体を用いた抗 GluR ϵ 2 抗体の測定をリコンビナント蛋白を用いた Western blot 法により施行し³⁾、同抗体を有する急性脳炎および脳症の臨床的特徴の検討と免疫組織学的解析を行った⁴⁾。

Ⅲ 抗GluR ϵ 2抗体陽性脳炎

2004 年より当科で経験した成人急性脳炎および脳症患者連続例計 23 例の血清と 22 例の髄液検体を用い、抗 GluR ϵ 2 抗体を測定した。症例の内訳は、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)1 例、細菌性髄膜炎 1 例、CNS ループス 6 例、クリプトコッカス髄膜炎 1 例、原因不明の髄膜炎 1 例、ミトコンドリア脳筋症(MELAS) 1 例、intravascular malignant lymphoma 1 例、神経 Sweet

表 1 NPNHLE 6例の抗GluR ϵ 2抗体測定結果

case	age/sex	serum IgM/IgG	CSF IgM/IgG
1	45/F	+/+	+/+
2	30/M	+/+	+/-
3	53/F	+/+	±/+
4	62/M	-/-	+/+
5	82/F	+/-	-/-
6	22/F	-/-	-/-

病 1 例、非傍腫瘍性非ヘルペス性辺縁系脳炎(non paraneoplastic, non herpetic limbic encephalitis: NPNHLE) 6 例、抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性辺縁系脳炎 1 例、インフルエンザ脳症 1 例、海綿状血管腫に伴う脳出血 1 例、脳幹脳炎 1 例であった。23 例中 9 例の血清中に、22 例中 6 例の髄液中に IgM 型と IgG 型の抗 GluR ϵ 2 抗体を検出した。

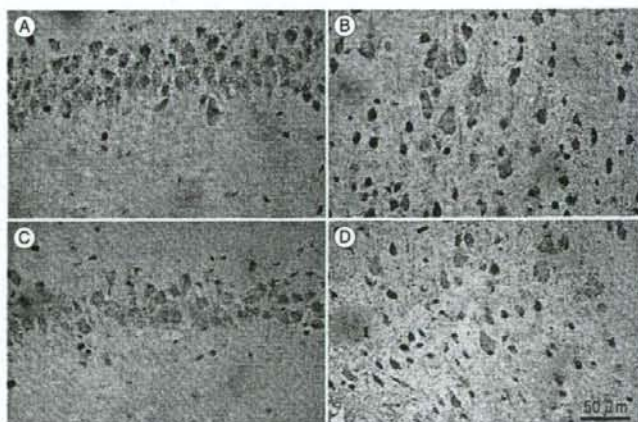


図 1 患者血清を用いた免疫組織学的解析⁴⁾

A, B: case 1 血清(1:2000), C, D: case 2 血清(1:2000).
ラット脳海馬(A, C)および大脳皮質(B, D)ニューロンの細胞質が染色される。Case 3 血清および抗 GluR ϵ 2 抗体を用いた免疫染色でも同様のパターンが確認された。

抗体陽性例でもっとも多かったのは NPNHLE であり、6 例の患者 (抗 VGKC 抗体は陰性) において血清中に IgM 型抗体を 4 例、IgG 型抗体を 3 例、髄液中に IgM 型抗体を 4 例、IgG 型抗体を 3 例に検出した (表 1)。また、この髄液中の IgM 型抗体は急性期に陽性となり、その後、全例陰性化した。NPNHLE における IgM 型抗 GluR ϵ 2 抗体の陽性率は血清 (感度 66.7%、特異度 70.6%)、髄液 (感度 66.7%、特異度 87.5%) であった。一方、抗体と臨床症状 (痙攣重積、記憶障害、精神症状・異常行動) および頭部 MRI 所見との関連性の検討では、痙攣重積と髄液中 IgM 型抗 GluR ϵ 2 抗体に関連性がみられた ($p < 0.001$, フィッシャー直接確率)。

Ⅳ 抗体陽性患者血清を用いた免疫組織学的解析

急性期に血清および髄液中の IgM 型抗 GluR ϵ 2 抗体が陽性であった NPNHLE 患者 3 例の血清について、脳海馬および大脳皮質を含むラット脳の凍結切片に対し免疫組織学的に検討した。3 例とも特異的に海馬および大脳皮質ニューロンの細胞質が染色性を示し、市販の抗 GluR ϵ 2 抗体を用いて行った免疫染色と同一所

見を示した (図 1)。GluR ϵ 2 抗原を用いた吸着試験では上記部位における免疫反応性は著明に減少した。

Ⅴ おわりに

発症急性期の髄液中に IgM 型抗 GluR ϵ 2 抗体が出現しその後陰性化する急性脳炎患者は、臨床および検査所見上、可逆性辺縁系脳炎の特徴を有するものが多かった。免疫組織学的に抗体陽性の患者血清が染色性を有した部位は、過去の報告では前脳部位とされる GluR ϵ 2 抗原の発現部位に矛盾するものではなかった。これら患者のステロイド治療に対する良好な反応性および免疫組織学的解析の結果より、疾患の背景に同抗体を介した自己免疫学的機序が存在する可能性が示唆された。

- 1) Watanabe, M. et al. : *Neuro Report*, **3** : 1138-1140, 1992.
- 2) Tang, Y. et al. : *Nature*, **401** : 63-69, 1999.
- 3) Takahashi, Y. et al. : *Neurology*, **61** : 891-896, 2003.
- 4) Kimura, A. et al. : *Eur. Neurol.*, **58** : 152-158, 2007.

● お知らせ ●

■平成 19 年度第 2 回細胞診従事者講習会 (東京都健康診査従事者講習会)

会 期：平成 19 年 12 月 18 日 (火曜日) 9 時から 16 時 10 分まで

会 場：財団法人東京都保健医療公社東京都多摩がん検診センター 2 階研修室 (東京都府中市武蔵台 2-9-2)

対 象：都内の施設で、現にがんの細胞診検査に従事している細胞検査士等

テーマおよび講師：

「子宮体部の臨床と病理、細胞診」進 伸幸先生 (慶應義塾大学大学院医学部産婦人科)

「子宮頸がん検診における HPV 検査」喜納勝成先生 (順天堂浦安病院臨床病理科)

「貯留胆汁細胞診」古旗 淳先生 (順天堂大学大学院医学研究科)

「スライドカンファレンス」山村彰彦先生 (東京都多摩がん検診センター検査科)、古畑 淳先生 (順天堂大学大学院医学研究科)

定 員：先着 50 名

受講料：無料

申込方法：裏面申込書に必要事項をご記入のうえ、FAX・E-mail・郵便にてお申込みください (受講できない場合は、FAX または E-mail にてご連絡いたします)。

申込・問合せ先：(財)東京都保健医療公社東京都多摩がん検診センター (担当：丸山)

〒183-0042 東京都府中市武蔵台 2-9-2

TEL : 042-327-0201, FAX : 042-327-0297

E-mail : tamagan@tama-cdc.jp

昼食について：周囲にお店がないため、できるだけお弁当をご持参ください。

症例報告

集学的初期治療により治癒した成人インフルエンザ脳症の1例

櫻井 岳郎¹⁾ 木村 暁夫¹⁾ 田中 優司¹⁾
 保住 功¹⁾ 小倉 真治²⁾ 犬塚 貴¹⁾

要旨: 症例は43歳女性である。インフルエンザウイルスA型感染症による発熱, 咳にひき続き, 翌日より意識障害が出現し, 頭部CTにて著明な脳浮腫をみとめた。血液検査では, DIC傾向を呈した。インフルエンザ脳症と診断し, 支持療法と共に特異的治療であるオセルタミビル内服, ステロイドパルス療法, γ グロブリン大量療法を施行した。また, 脳浮腫, DIC傾向をともなっていたことから, 特殊治療として低体温療法, アンチトロンピン(AT) III大量療法を施行した。治療は奏功し, 後遺症なく治癒した。入院時高値を示した血清IL-6が治療後早期に正常化しており, インフルエンザ脳症の病因とされる高サイトカイン状態をこれらの治療により早期に沈静化できたことが治癒につながったと考えられた。

(臨床神経, 47: 639-643, 2007)

Key words: インフルエンザウイルスA型, インフルエンザ脳症, 脳浮腫, 低体温療法, IL-6

はじめに

インフルエンザ脳症は主に5歳以下の乳幼児に発症し, 急速に病状は進行し, 死亡率も高く重篤な後遺症を残す事もまれではない¹⁾。一方, 疑診例もふくめ成人発症例の報告も時にみられる²⁻¹⁵⁾。インフルエンザ脳症の中心病態は, 全身および中枢神経内の急激かつ過剰な炎症性サイトカイン産生である。脳症の治療として, ガイドラインの分類¹⁾では, 全身状態を保つ「支持療法」と高サイトカイン状態を可能なかぎり早期に沈静化させることを目的とした「特殊療法」(抗ウイルス剤, ステロイドパルス療法, γ グロブリン大量療法)が推奨されているが, 症例数が少なくまだ十分なエビデンスがえられていない。低体温療法, 血漿交換療法, シクロスポリン療法, ATIII大量療法などの「特殊療法」も提示されている。われわれは, 発症初期から集学的治療をおこない, 後遺症なく治癒した成人インフルエンザ脳症の1例を経験したので, 報告する。

症 例

症例: 43歳女性。

主訴: 意識障害。

既往歴: 血小板減少症(1997年1月頃, 自然軽快した)。

家族歴: 父: 前立腺癌, 母: 卵巣癌。

現病歴: 2006年3月某日より, 悪寒, 発熱, 咳をみとめ, 近医を受診した。インフルエンザ迅速診断キットにてインフルエンザ抗原A型陽性をみとめたため, オセルタミビル, ア

セトアミノフェンを処方され, 同日夕方に内服した。翌朝から意識レベルが低下し, 夕方よりベッド上で仁王立ちになる, 服を脱ぎ始める, 部屋の中で何かを押すまねをする, といった異常行動をみとめたため, 再度近医を受診した。頭部CTにて著明な脳浮腫をみとめたため, 当院救急搬送された。

入院時現症: 身長: 152cm, 体重: 44kg, 体温: 39.0°C, 血圧: 138/111mmHg, 脈拍: 101/min., 表在リンパ節腫大はみとめず, 扁桃腺部に発赤・腫張はみとめなかった。心音, 呼吸音に異常なく, 腹部は平坦かつ軟であった。皮疹はみとめなかった。

神経学的所見では, 意識レベルはJCSI-3で, 検査に強く抵抗する, 指示にしたがわない, 四肢を激しく動かすなどの強い不穏をともなっており, この時, 明らかな四肢筋力低下はみとめなかった。強い不穏, 著明な脳浮腫にともなう呼吸状態の悪化を考慮し, ミダゾラムによる鎮静をおこない, 人工呼吸器管理とした。ミダゾラムによる鎮静後の所見であるが, 脳神経領域では, 瞳孔は左右同大で, 対光反射は両側とも迅速であり, 顔面は左右対称であった。運動系では, 筋トヌスは正常で, 四肢腱反射は消失し, 両側Babinski反射, Chaddock反射をみとめた。協調運動, 感覚系は不明で, 髄膜刺激徴候はみとめなかった。明らかな自律神経系の異常はみとめなかった。

入院時検査所見: 検血および一般生化学検査ではPit $12.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ (正常: $15.5 \sim 35.0 \times 10^4/\mu\text{L}$)が軽度低下し, AST 202IU/L(正常: $7 \sim 35$ IU/L), ALT 83IU/L(正常: $7 \sim 40$ IU/L), LDH 343IU/L(正常: $125 \sim 225$ IU/L), およびCRP 6.49 mg/dL(正常: < 0.20 mg/dL)の上昇をみとめた。NH₄電解質, 血液ガス分析は正常であった。凝固・線溶系マーカーで

¹⁾岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座神経内科・老年学分野 [〒501-1194 岐阜市柳戸1-1]

²⁾同 高次救命治療センター

(受付日: 2006年12月19日)

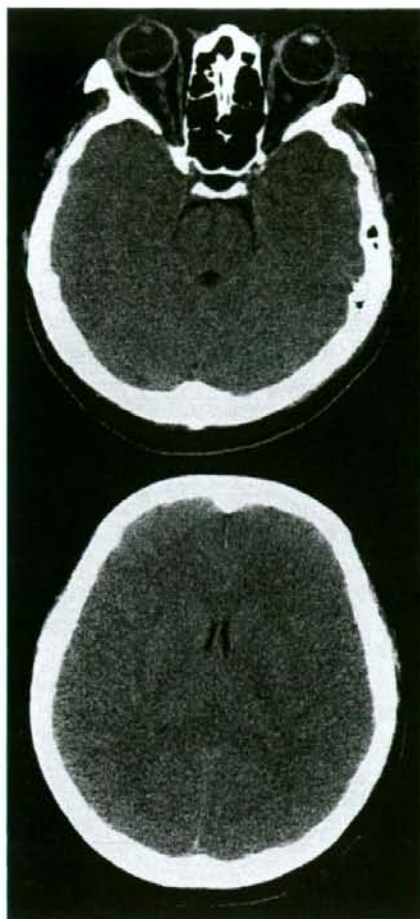


Fig. 1 Brain CT on admission

Brain CT showed marked brain edema, particularly in the cerebrum, cerebellum, and brain stem.

は、PT 66% (正常: 70~120%), APTT 50.3秒 (正常: 25.0~43.0秒), Fib 439mg/dL (正常: 150~350mg/dL), FDP 44.1 μ g/mL (正常: <4.0 μ g/mL), ATIII 47% (正常: 80~130%) と DIC 傾向を呈した。インフルエンザ迅速診断キットにて、インフルエンザ抗原 A 型陽性を見とめ、血清インフルエンザ A 抗体価 (CF) では、4 倍から 128 倍以上の上昇を見とめ、インフルエンザウイルス A 型感染症と診断した。入院時の血清サイトカイン濃度は、IL-2 8.1pg/mL (正常: <4.5pg/mL), IL-6 589pg/mL (正常: <19.9pg/mL), IFN- γ 131pg/mL (正常: <42.9pg/mL) と上昇を見とめたが、IL-4 <2.5pg/mL (正常: <15.0pg/mL), TNF- α <2.8pg/mL (正常: <11.1pg/mL), IL-10 5.9pg/mL (正常: <14.2pg/mL) に関しては正常範囲内であった。入院時の頭部 CT では、両側大脳半球および脳幹・小脳の著明な浮腫性変化および皮髄境界の不明瞭化を見とめた (Fig. 1)。頭部 MRI でも同様の浮腫性変化を見とめ



Fig. 2 Brain MRI showed diffuse cerebral edema with no specific abnormality on T2-weighted images. (TR 4,080ms, TE 100ms)

たが、MRI 拡散強調画像と、 T_2 強調画像で、異常信号域はみとめなかった (Fig. 2)。髄液検査は、脳浮腫が改善した第 16 病日 (意識障害出現時、入院日を第 1 病日とした) の所見であるが、細胞数 4/mm³ (単核球 4/mm³), 蛋白 21mg/dl, 糖 52 mg/dl と正常範囲であった。

入院後経過 (Fig. 3): 入院後、不穏、呼吸状態の悪化を考慮し、ミダゾラムの持続静注による鎮静下に人工呼吸器管理とした。臨床および画像所見よりインフルエンザ脳症と診断し、オセルタミビル内服、ステロイドパルス療法、 γ グロブリン大量療法をおこない、さらに脳浮腫が著明で、DIC 傾向をともなっていたことから、軽度低体温療法、ATIII 大量療法 (ATIII 250units/kg/day \times 5days) を開始した。第 2 病日に、脳ヘルニアによる右瞳孔散大 (径: 右 7.5mm, 左 2.5mm) をみとめたが、翌日には改善した。軽度低体温療法に関しては、入院後 3 日間はクーリングマットをもちいて直腸温を 35 $^{\circ}$ C 台にコントロールし、第 4 病日より徐々に復温を開始した。第 7 病日には、頭部 CT で脳浮腫の改善を見とめたため (Fig. 4)、復温終了後にミダゾラムの持続点滴を中止し、意識レベルの改善を確認した後、第 9 病日に抜管した。第 18 病日の頭部 MRI 所見では、異常信号域はみとめず、脳浮腫の改善を見とめた (Fig. 5)。その後も、意識レベル、ADL は徐々に改善し、第 52 病日に後遺症なく退院した。

血清サイトカインの経過に関しては、IL-6、INF- γ は治療後減少傾向を見とめ、第 3 病日には正常化した。IL-2、IL-4、IL-10 は、治療後の経過と相関はみとめなかった。

考 察

インフルエンザ脳症は主に 5 歳以下の乳幼児に発症する疾患であるが、時に成人発症例の報告もみられる²⁰⁻²³⁾。また、一

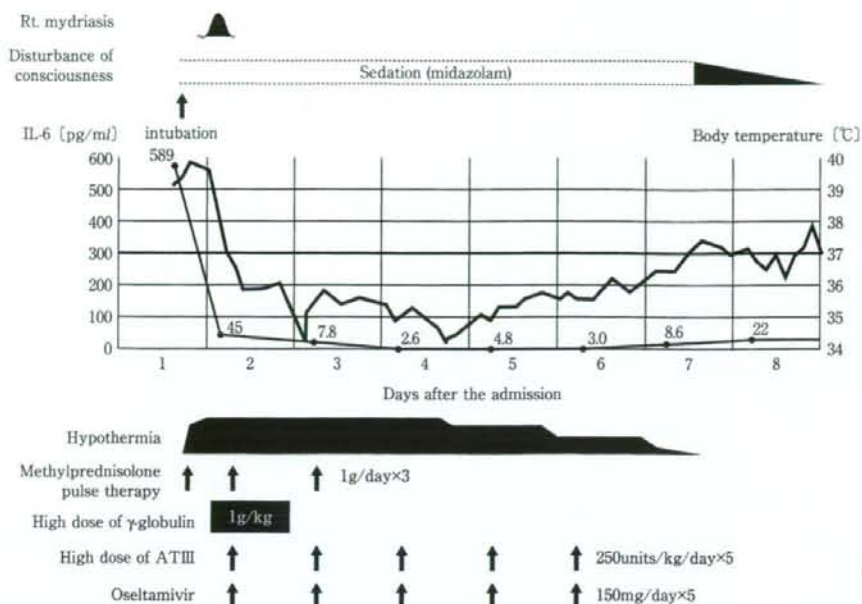


Fig. 3 Clinical course of our patient

Fig. 4 Brain CT on 7th day

Marked brain edema disappeared. Follow-up brain CT showed normal results and no brain atrophy.

般的に予後は悪く、死亡率は高く、重篤な後遺症を残す事もまれではない¹⁾。

インフルエンザ脳症の診断に関して、厚生労働省インフルエンザ脳症研究班によるインフルエンザ脳症ガイドライン¹⁾に診断基準が示されている。インフルエンザ感染症罹患後に、意識障害 (JCSII-20 以上) をみとめる、あるいは、頭部 CT にてびまん性低吸収域 (全脳、大脳皮質全域)、局所性低吸収域 (両側視床、一側大脳半球など)、脳幹浮腫 (脳幹周囲の脳

槽の狭小化)、皮髄境界不鮮明をみとめたとき確定例とされ、また、頭部 CT にて脳浮腫がうたがわれるばあい (脳表クモ膜下腔または脳室の軽度狭小化) にはうたがいがい例とされている。鑑別として、中枢神経系感染症 (細菌性髄膜炎、他のウイルス性脳炎など)、代謝異常症 (糖尿病性昏睡、低 Ca 血症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など)、中毒、外傷、熱中症などを除外する必要がある。本例では、インフルエンザウイルス A 型感染症発症翌日から意識障害と異常行動が出現し急速に悪化、頭部 CT にて脳幹浮腫、皮髄境界不鮮明をみとめ、他疾患が否定的であったことから、インフルエンザ脳症の確定例に相当した。インフルエンザ感染症にともなう精神症状、異常行動に関して、オセルタミビルによる副作用の可能性が指摘されているが、現時点では、薬剤と精神症状・異常行動の因果関係は明らかでなく、著明な脳浮腫をともなっていた点で、本例の臨床像とはことなる。

治療に関して、本例では支持療法、特異的治療をおこない、更に、著明な脳浮腫、DIC 傾向をみとめたことから低体温療法、ATIII 大量療法を併用した。

低体温療法は、小児のインフルエンザ脳症に対して多くの施設でおこなわれているが、成人例での報告は本例をふくめ 2 例¹¹⁾のみである。その作用機序として、過剰な免疫反応および代謝を抑制し、神経障害の拡大を阻止することが知られている¹⁾。また、頭蓋内圧低下作用、脳浮腫の抑制作用があり¹⁰⁾、とりわけ脳浮腫をともなう症例に対して有効であると考えられる。しかし、合併症として、血圧低下、易感染性 (免疫能の低下)、血小板の減少などがあり¹⁾、全身管理において注意を必要とする。

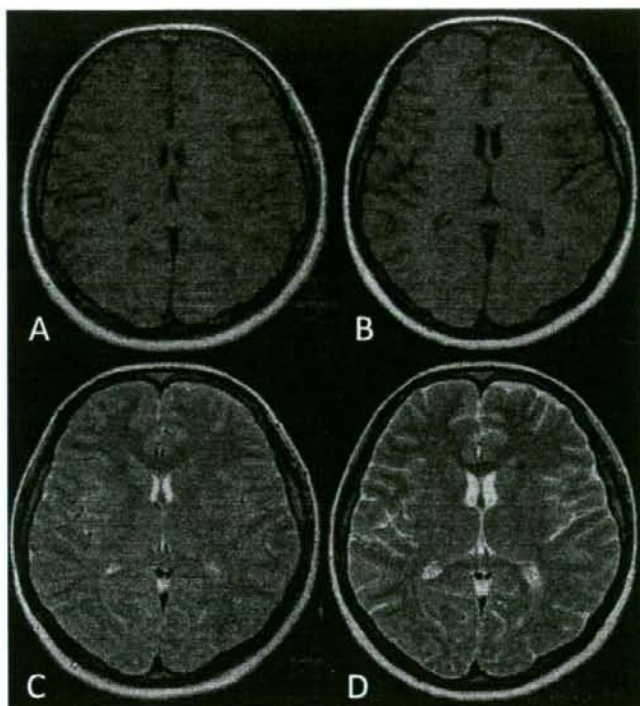


Fig. 5 Brain MRI on admission (A, C) and on 18th day (B, D)

Brain MRI on 18th day showed no abnormal intensity on T2-weighted images (TR 4,080ms, TE 100ms), and marked brain edema disappeared on T1-weighted images (TR 526ms, TE 11ms).

ATIII大量療法では、インフルエンザ脳症の臓器障害で血管内皮障害が重要な役割を担っており、その二次的な凝固線溶系の異常とそれに続く好中球の活性化による組織障害に対して有効であると考えられている¹⁾。厚生労働省インフルエンザ脳症研究班によるインフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療¹⁰⁾では、ATIII大量療法の適応について、1) インフルエンザウイルス感染がうたがわれる患者であること(インフルエンザの迅速キットで抗原陽性であることが望ましい)、2) けいれんや急速に進行する意識障害(JCSII-20以上)などの重篤な神経症状がみとめられること、3) 血小板減少、または何らかの凝固能異常がみとめられること(血小板数 <15 万/ μ L、またはPT $<75\%$ 、APTT $<75\%$ 、FDP $>10\mu$ g/mL)、4) 肝機能異常、または腎機能障害がみとめられること(GOT >100 IU/L、GPT >100 IU/L、LDH >800 U/L、または尿のpH >6.5 で尿細管性アシドーシスがうたがわれる)。のうち、1) がうたがわれ、2) の症状があり、3) または4) のいずれかの所見がある時、ATIII大量療法の適応であると判断する。本例ではこの適応基準を満たしており、使用に際してもATIIIによる副作用はみとめなかった。

インフルエンザ脳症におけるサイトカインに関するこれまでの報告では、血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α などが上昇することがあり¹⁹⁾。さらに血清IL-6の治療後の経過は、インフルエ

ンザ脳症の重度や予後、治療効果と相関するとされている²⁰⁾。本例でも入院時血清IL-6は589pg/mLと高値であったものの、治療開始3日目には7.8pg/mLと正常化しており、神経障害を早期に予防できたことを反映するものと考えられた。インフルエンザ脳症は死亡率が高く、重篤な後遺症を残す事もまれではない疾患である。本例では後遺症なく治癒したが、その理由として、支持療法に加え特異的治療および特殊治療をふくめた集学的治療により、インフルエンザ脳症の病態の中心である高サイトカイン状態をすみやかに沈静化しえたためと考える。

まとめ

集学的初期治療により、後遺症なく治癒した成人インフルエンザ脳症の1例を経験した。高サイトカイン状態を早期に沈静化することにより治癒につながったと考えられた。

謝辞：血清サイトカインを測定していただきました山口大学小児科市山高志先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班：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16年度 総合研究報告書
- 2) 藤井眞澄, 福永浩子, 岡本年生: 30歳で発症したインフルエンザ脳症の1例(会). 中国四国医学検査学会抄録集 2003: 82
 - 3) 小崎真規子, 村松和浩, 村井理恵ら: 片側性の視床病変を認めインフルエンザ脳炎が疑われた成人の1例(会). 神奈川医学会誌 2003: 1: 41
 - 4) Mihara M, Utsugisawa K, Konno S, et al: Isolated Lesions Limited to the Bilateral Substantia nigra on MRI Associated with Influenza A Infection. *Eur Neurol* 2001; 45: 290-291
 - 5) 高野誠一郎, 吉田英史, 人見健文ら: MRIでT2低信号領域を認めたインフルエンザ脳症の1例(会). 臨床神経 1999: 39: 901
 - 6) 上田治夫, 峯田春之, 南部泰孝ら: 成人インフルエンザ脳症の1例(会). 臨床神経 2005: 45: 775
 - 7) 鞍嶋美佳, 足立 正, 植田圭吾ら: 頭部MRI上脳梁に異常を認めた成人発症インフルエンザ脳症の一例(会). 臨床神経 2005: 45: 703
 - 8) 飯村東太, 中山道規, 後藤健文ら: 急性妄想状態を呈したインフルエンザ脳症の1例. *精神医学* 2001: 43: 77-79
 - 9) 高井宏司, 藤本一夫: 成人発症インフルエンザ脳症の1例. *松江市立病院医学誌* 2002: 6: 59-62
 - 10) 市原和明, 石川晴美, 三木健司ら: MRI上多発性病変を呈したインフルエンザ脳症の成人例(会). *Neuroinfection* 2004: 9: 92
 - 11) 高橋 均, 北岸英樹, 植嶋利文ら: 成人インフルエンザ脳症の1救命例(会). *日本救急医学会誌* 2002: 13: 532
 - 12) 上田海香, 平良 剛, 豊見水辰美ら: 脳梁膨大部に限局するMRI異常信号を認めたインフルエンザ脳症の1症例(会). *沖縄医学会誌* 2004: 43: 95
 - 13) 鈴木真紗子, 菊池貴彦, 齊藤 晃ら: インフルエンザ脳症が疑われた19歳男性. *岩手県立病院医学会誌* 2004: 44: 131-136
 - 14) Iijima H, Wakasugi K, Ayabe M, et al: A Case of Adult Influenza A Virus-Associated Encephalitis: Magnetic Resonance Imaging Findings. *J Neuroimaging* 2002; 12: 273-275
 - 15) Ishigami A, Kubo S, Ikematsu K, et al: An adult autopsy case of acute encephalopathy associated with Influenza A virus. *Legal Medicine* 2004; 6: 252-255
 - 16) 鈴木龍太, 奥田宗央: サイトカインと脳浮腫. *神経進歩* 2006: 50: 213-222
 - 17) 大槻則行: 脳低温療法. *小児内科* 2004: 36: 1069-1074
 - 18) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班: 「インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療」(試案・2001年度改訂版)
 - 19) 森島恒雄: インフルエンザ脳症. *臨床神経* 2004: 44: 965-969
 - 20) Aiba H, Mochizuki M, Kimura M, et al: Predictive value of serum Interleukin-6 level in Influenza virus-associated encephalopathy. *Neurology* 2001; 57: 295-299

Abstract

Case of adult influenza type A virus-associated encephalopathy successfully treated with primary multidisciplinary treatments

Takeo Sakurai, M.D.¹⁾, Akio Kimura, M.D.¹⁾, Yuji Tanaka, M.D.¹⁾,
Isao Hozumi, M.D.¹⁾, Shinji Ogura, M.D.²⁾ and Takashi Inuzuka, M.D.¹⁾

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

²⁾Department of Emergency and Disaster Medicine/Advanced Critical Care Center,
Gifu University Graduate School of Medicine

The patient in this study was a 43-year-old woman who had become unconscious after contracting influenza virus type A infection. Brain CT showed severe brain swelling. Brain MRI also showed brain edema with no specific abnormality on T2-weighted images. We diagnosed her as having influenza type A virus-associated encephalopathy and treated her with Oseltamivir, methylprednisolone pulse therapy, and a high dose of intravenous immunoglobulins. In addition, we treated her with hypothermia and a high dose of intravenous ATIII because of the severe brain swelling and possibility of DIC. After the treatments, brain swelling had improved, and she regained consciousness without any sequelae. Adult influenza virus-associated encephalopathy is rare. We were able to successfully treat our patient with primary multidisciplinary treatments without causing sequelae.

(*Clin Neurol*, 47: 639-643, 2007)

Key words: influenza type A virus, influenza-associated encephalopathy, brain edema, hypothermia, IL-6

Original (Case Report)

多発ニューロパチーにて発症し、頭部 MRI 上対称性びまん性病巣を呈した CNS ループスの 1 例

木村 暁夫、櫻井 岳郎、香村 彰宏、鈴木 欣宏、田中 優司、保住 功、犬塚 貴

Central nervous system lupus with diffuse symmetrical lesions on magnetic resonance imaging and preceding polyneuropathy

Akio Kimura, Takeo Sakurai, Akihiro Koumura, Yoshihiro Suzuki, Yuji Tanaka, Isao Hozumi, Takashi Inuzuka

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is frequently complicated by various neurological deficits. A sixty-nine-year-old man, who was diagnosed as having SLE, presented with slowly progressive polyneuropathy predominantly in his lower limbs and subsequent encephalopathy. Brain MRI showed characteristic diffuse symmetrical high intensity lesions in the cerebral white matter, cerebellum, and middle cerebellar peduncles on T2-weighted images. Diffusion-weighted images (DWIs) showed high intensity lesions in the bilateral middle cerebellar peduncles with reduced apparent diffusion coefficients (ADC). The results of DWI and ADC mappings suggest that the lesions indicate cytotoxic edema caused by ischemic changes. Laboratory findings revealed abnormalities of coagulation and fibrinolysis. We speculated that the pathogenesis of our patient's encephalopathy and polyneuropathy was an impairment in microcirculation associated with vascular endothelial cell injury.

Key words: ADC map, vascular endothelium, CNS lupus, Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), Brain MRI

はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) は様々な神経障害を合併する疾患である。我々は、多発ニューロパチーにて発症し、その後、脳症に伴う精神症状を合併し、同時に頭部 MRI にて対称性びまん性病巣を認めた 1 例を経験したので報告する。

症例 69 歳、男性

<初回入院時>

主訴：歩行障害

現病歴：2004 年 11 月中旬に両下肢の脱力、歩行障害、両下腿以下の感覚鈍麻に気がついた。症状は徐々に進行

し、杖歩行となったため 2005 年 1 月 25 日近医神経内科を受診。多発神経炎が疑われ精査目的にて 3 月 8 日当科に紹介された。

既往歴：十二指腸潰瘍 (44 歳時)、胆嚢癌・胆石摘出術 (65 歳時)

家族歴：母が子宮癌で 52 歳時に死去

一般身体所見：身長 174cm、体重 69.9kg、血圧 106/85mmHg、脈拍 93/min、35.5℃。顔面紅斑および両下腿浮腫を認めた。

神経学的所見：意識・精神状態は良好。見当識障害はなし。脳神経領域の異常なし。運動系では末梢優位の対

称性下肢筋力低下 (MMT; 上肢は全て 5, Iliopsoas(5/5), Gluteus(4/4), Quadriceps(5/5), Hamstrings(3+/3+), Tibialis anterior(1/1), Gastrocnemius(1/1) および両側前脛骨筋萎縮を認めた。四肢腱反射は両側の尺骨反射とアキレス腱反射で低下。協調運動では指鼻試験で両側の終末振戦を認めた。感覚系では両下腿 1/2 以下で遠位に強い触覚低下と痛覚過敏、左母指探し試験で軽度の障害を認めた。姿勢・歩行では Romberg 徴候が陽性、幅広かつすり足歩行であった。髄膜刺激徴候および膀胱直腸障害は認めなかった。

検査所見: 血液検査では TP: 10.0 g/dL および IgG: 5817 mg/dL と上昇、血沈: 98 mm/hr と亢進、抗 DNA 抗体および抗 RNP 抗体陽性、血清補体価は C3: 81mg/dL と正常であったが C4: 2 mg/dL、CH50: 16.9 U/mL と低下がみられた。また FDP: 11.3 μ g/mL、D ダイマー: 1.5 μ g/mL、PIC: 1.4 μ g/mL と上昇し、トロンボテスト: 48%、フィブリノーゲン: 150 mg/dL、AT III: 71%、プロテイン C 抗原量: 61%、プロテイン C 活性: 58%、プロテイン S 活性: 52% と低下がみられるなど凝固線溶系マーカーの異常がみられた。ちなみに抗カルジオリピン β 2GP1 複合体抗体は陰性、ループスアンチコアグラント [dRVVT] は 1.31 (<1.3) と軽度上昇を認めた。その他の異常所見として ACE: 22.8 IU/L およびリゾチーム: 13.1 μ g/mL の上昇を認めた。一方抗核抗体は陰性であり、白血球数およびリンパ球数は正常であった。髄液検査では細胞数は 1/ μ l (単核球) と正常であったが総蛋白は 60mg/dL と軽度の上昇がみられた。末梢神経伝導検査では下肢運動神経優位の軸索障害型多発ニューロパチーの所見を呈した (表 1)。右腓腹神経生検を施行したが、fasciculus の大きさは正常範囲であり神経周膜下の浮腫を認めず、有髄線維密度も正常範囲であった。また onion-bulb, axonal

表 1) 末梢神経伝導検査

	MCV (m/s)	Digital latency (sec)	CMAP Amp. (proximal/distal, mV)
Rt. median nerve	55.2	4.15	4.8/5.2
Rt. ulnar nerve	53.8	2.25	7.7/9.6
Rt. post-tibial nerve		Not evoked	

	SCV (m/s)	SNAP Amp. (μ V)
Rt. median nerve	51.4	24.6
Rt. sural nerve	45.5	3.4

MCV: motor nerve conduction velocity, CMAP Amp.: compound muscle action potential amplitude

SCV: sensory nerve conduction velocity, SNAP Amp.: sensory nerve action potential amplitude

sprouting, 血管周囲の炎症細胞浸潤, 血管破壊像, 異常な沈着物質などはいずれも認めず、ときほぐし線維標本でも筋性脱髄や軸索変性像などはなく正常所見であった。

入院後経過: 入院時の胸部 CT にて、左上肺野に腫瘍影を認め、FDG-PET では同部位に集積が見られたが、その他部位に集積はなく原発性肺癌が疑われた。呼吸器外科に転科後、根治術が施行された。術後の病理診断により腫瘍の組織型は腺癌であることが判明した。傍腫瘍性神経症候群を疑い術前の血清にて既知の抗神経抗体 (Yo, Hu, Ri, CV2, Tr, Ma-2, amphiphysin) につき検索したが、いずれも検出されず、その後も末梢神経障害は進行した。一時退院となったが起立歩行困難、両上肢の筋力低下、筋萎縮も認められるようになり 10 月 25 日当科に再入院となった。

<再入院時>

神経学的所見: 入院後見当識障害および幻視を主体とした幻覚・妄想を伴う精神症状を認めた。運動系では四肢筋力が両下肢遠位筋優位の低下 (MMT: Biceps(5-/5-), Triceps(5/5), Wrist ext.(4+/4+), Wrist flex.(4+/4+), Digits ext.(4/4), Digits flex(4/4), Iliopsoas(4/4), Quadriceps(4+/4+), Hamstring(3+/3+), Tibialis anterior(0/0), Gastrocnemius(0/0)) および両側第一背側骨間筋・前脛骨筋の萎縮を認めた。四肢腱反射は両側の腕橈骨筋反射、尺骨反射、膝蓋腱反射、アキレス腱反射の低下がみられた。協調運動では両手回内・回外運動が拙劣、指鼻試験にて両側の企図振戦がみられた。感覚系では両手首および両膝下より末梢の触覚低下と錯覚を認めた。姿勢・歩行では Romberg 徴候が陽性で、初回入院時に認めたすり足かつ幅広歩行の悪化がみられた。髄膜刺激徴候、膀胱直腸障害は認めなかった。

検査所見: 血液検査では初回入院時の所見に加え抗核抗体が 640 倍と陽性、抗 Sm 抗体陽性、白血球数: 3620/ μ l およびリンパ球数: 1340/ μ l の減少を認めた。髄液検査では細胞数 3/ μ l (単核球 2 多核球 1)、総蛋白: 50mg/dL、糖: 64mg/dL、Cl: 125mEq/dL、ACE: 0.3 IU/L、IgG index: 0.28 (ステロイド治療開始後)、s-IL2R<85U/ml、 β 2MG[LA]: 1.9mg/L、JC virus DNA (-) といずれも正常であった。また髄液中の IL-6 を測定したが 5.5pg/mL と明らかな上昇はみられなかった。尿検査にて尿蛋白定性 (3+)、尿潜血反応 (2+)、硝子円柱 (3+)、2.9g/day の持続性蛋白尿を認めたため精査目的にて腎生検を施行したところ膜性腎症の所見が得られた。頭部 MRI では両側小脳

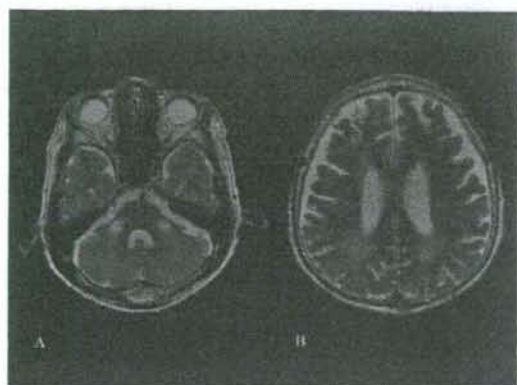


図1) 頭部MRI (T2強調画像) 両側小脳半球と中小脳脚(A)ならびに側脳室後部白質(B)に对称性にT2強調画像にてhigh intensityとなる病変を認めた。

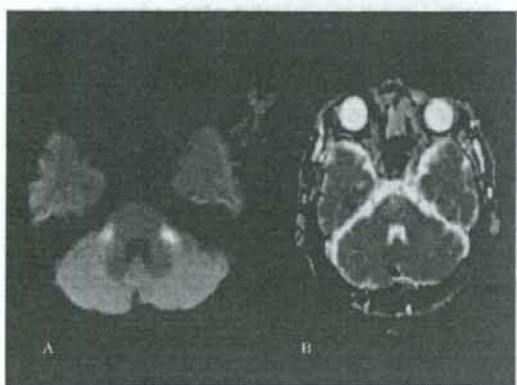


図2) 頭部MRI 両側の中小脳脚は拡散強調画像(DWI)では高信号を呈し(A), apparent diffusion coefficient(ADC)値は低値(B)を示し虚血後の細胞傷害性浮腫が示唆された。
[ADC値 (単位は全て $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$): 脳幹: 0.997, 中小脳脚: 右0.431, 左0.420, 小脳皮質: 右0.733, 左0.709]

半球と中小脳脚ならびに側脳室後部白質に对称性に T2 強調画像および FLAIR 画像にて high intensity となる病変を認めた (図1)。中小脳脚の病変では T1 強調画像で低信号、拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging; DWI) で高信号、拡散係数 (apparent diffusion coefficient; ADC) は低値を示した (図2)。脳血流 SPECT 画像では両側前頭葉、頭頂葉、小脳に对称性の血流低下を認めた (図3)。

入院後経過: 上記検査所見より SLE と診断するとともに末梢神経障害および脳症の原因と考えた。11月9日よ

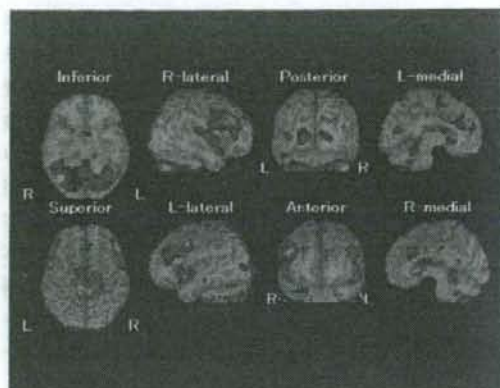


図3) 脳血流SPECT (99mTc-ECD, e-ZIS解析により血流低下部位をカラーで表示) 両側前頭葉、頭頂葉、小脳の対称性の血流低下を認めた。

りステロイドパルス療法およびその後のプレドニゾン 60mg/day の内服治療を行った。しかし臨床症状に明らかな改善は認められず、12月26日にシクロフォスファミド 500mg/day の点滴を施行したが、明らかな改善はみられなかった。

症例のまとめ

本例は臨床的に、①下肢運動神経優位の軸索障害型多発ニューロパチーで発症し、その後幻覚・妄想などの精神症状を伴う脳症をきたした。②血液検査上、高γグロブリン血症、抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗 DNA 抗体、抗 RNP 抗体がそれぞれ陽性であり、血清補体価の低下、白血球数およびリンパ球数の減少、凝固線溶系マーカーの異常が見られた。③上記検査所見と腎障害および精神症状より SLE の診断基準 (1997年アメリカリウマチ協会改訂基準) のうち5項目を満たし SLE と診断した。④肺腺癌を合併したが、既知の傍腫瘍性抗神経抗体は陰性であり、術後も神経症状は進行した。⑤頭部 MRI 検査にて小脳半球、中小脳脚、大脳白質に T2 強調画像および FLAIR 画像にて高信号となる特徴的な対称性びまん性病変を認めた。⑥ステロイドやシクロフォスファミドなどの免疫抑制療法の効果が乏しかった。以上の特徴にまとめることができる。

考 察

本症例は SLE に伴う末梢神経障害、脳症が疑われた。 CNS ループスの頭部 MRI 所見に関して、左右非対称性で

多発性の虚血性局在病変を有する focal type の他に両側の大脳深部白質を中心に左右対称性でびまん性病変を呈する diffuse type の存在を指摘する報告がある^{12,23}。後者の病態機序として炎症性血管炎、および血管透過性亢進に基づく脳実質の浮腫が推測されており、ステロイドの反応性も良好とされている¹²。本例では両側の大脳深部白質に加え中小脳脚・小脳にも対称性のびまん性病変が及び diffuse type と考えられたが、ステロイドの効果は不良であった。また拡散強調画像 (DWI) では両側の中小脳脚は高信号を呈し、拡散係数 (ADC) は低値を示しており虚血後の細胞傷害性浮腫が示唆された。T1 強調画像では低信号を示していることから虚血性変化が不可逆性となったことがステロイドや免疫抑制剤に対する反応性がみられなかった理由として推測された。過去の CNS ループス患者の病理所見では一般的に脳血管の障害が多くみられ、血管周囲のリンパ球浸潤および血管内皮の増生が特徴的とされている⁴³。本症例で認めた脳症の背景として血管内皮障害に伴う凝固線溶系の亢進を含めた脳微小循環障害がびまん性に虚血性変化をもたらした可能性が推測された。

一方、画像所見にて本例と類似した対称性のびまん性白質病変を呈する疾患として Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)⁴⁷ が知られている。臨床的に痙攣、意識障害、視覚異常、高血圧を主徴候とし、画像所見上、脳浮腫と考えられる異常所見が主に後部白質を中心に出現し、さらにこれらの異常所見が加療により速やかに消退するといった可逆性を有することが特徴である。これまでに RPLS を生じる疾患として、高血圧性脳症⁴⁸、免疫抑制剤の使用^{7,9}、子癇^{7,10} などに加え SLE^{11,12} でも報告がある。また RPLS の本態は急激な脳血流量の増加に伴う cerebral autoregulation の破綻や vasospasm が関与する血管原性浮腫であるとされる¹³。本例においては臨床および画像的にも不可逆性であり、頭痛、高血圧、痙攣などの臨床症状がみられず、DWI 高値・ADC 値の低下など細胞傷害性浮腫の所見を呈しており典型的な RPLS の所見とは異なる。しかし本例でも病初期に、微小血管障害に伴う血管透過性亢進により可逆的な血管原性浮腫を主体とした病態が存在し、その後不可逆性に細胞傷害性浮腫に至った可能性も否定できない。前述した diffuse type の画像所見を呈する CNS ループスの背景に RPLS と共通する病態機序が存在する可能性が示唆されている。RPLS の過去の報告には、高度の血圧上昇を伴

わず脳生検にて cerebral angitis⁴⁴ や小血管周囲炎を合併した cerebral amyloid angiopathy¹⁵ が確認された症例もあり、CNS ループスと同様、病態機序に血管内皮障害による脳微小循環障害が推測されている。

ところで本例は脳症に先行して末梢神経障害をきたした。SLE に伴う末梢神経障害の頻度は過去の報告では 20% 前後に見られるとされている^{16,17}。また最近では small fiber neuropathy が高頻度にみられるとする報告もある¹⁸。本例は臨床および電気生理学的検査では下肢運動神経優位の軸索障害型多発ニューロパチーの所見を呈した。病態機序に関しては、末梢神経における広範な微小血管障害に伴った虚血性ニューロパチーの可能性を考えた。しかしながら腓腹神経生検では特異的な所見は得られなかった。

SLE は様々な神経障害を合併する全身性自己免疫疾患であるが、その神経障害に関する病態機序は不明である。一方以前よりある種の自己抗体の関与を指摘する報告がある^{19,20}。血清中の自己抗体では、抗 Sm 抗体、抗リボソーム P 抗体がおのおの脳器質症候群、ループス精神病と相関するとする報告がある¹⁹。ちなみに本例では抗 Sm 抗体は陽性であったが抗リボソーム P 抗体は陰性であった。また抗カルジオリピン抗体をはじめとする抗リン脂質抗体が脳血栓症を呈することにより、脳局所徴候や痙攣などを有する CNS ループスの発症に深く関与している可能性を指摘する報告もある²⁰。このように自己抗体をはじめとした自己免疫異常が病態の背景に存在するものと考えられるが、一方で臨床および画像所見の多様性から、個々の患者に一樣に同じ病態機序が存在するものではないことが予想される。今後は症例毎に詳細な分析を積み重ね、免疫学的に同じ病型および独立疾患として分類されるものを抽出する事が、病態機序の解明と治療法の開発において重要であると考えられる。

謝 辞

神経生検に御協力頂きました名古屋大学神経内科 飯島正博先生、祖父江 元先生および傍腫瘍性抗神経抗体を検査して頂きました新潟大学脳研究所神経内科分野 田中恵子先生に深謝します。

参考文献

- 1) Bell CL, Partington C, Robbins M, et al. Magnetic resonance imaging of central nervous system lesions in pa-

- tients with lupus erythematosus. Correlation with clinical remission and antineurofilament and anticardiolipin antibody titers. *Arthritis Rheuma* 1991;34:432-441.
- 2) Sanna G, Piga M, Terryberry JW, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 2000;9:573-583.
 - 3) 高橋輝行, 国分裕司, 奥畑好孝ら. 特徴的な頭部MRI所見を呈した CNS ループスの1例. *臨床神経* 2003; 43: 409-416.
 - 4) Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: A review of neuropathological findings in 57 cases. 1955-1977. *Semin Arthr Rheum* 1979;8:212-221.
 - 5) Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. A clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1968;47:337-369.
 - 6) Heaton E, Burst J, Feinfeld D, et al. Hypertensive encephalopathy and the neurologic manifestations of malignant hypertension. *Neurology* 1982;32:127-132.
 - 7) Hinchey J, Chaves C, Appingani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
 - 8) Heuser RA, Lacey DM, Knight MR. Hypertensive encephalopathy: Magnetic resonance imaging demonstration of reversible cortical and white matter lesion. *Arch Neurol* 1988;45:1078-1083.
 - 9) Ito Y, Arahata Y, Goto Y, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Am J Neuroradiol* 1998;19:415-447.
 - 10) Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217:371-376.
 - 11) Primavera A, Audenino D, Mavilio N, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:534-537.
 - 12) Min L, Zwerling J, Ocava LC, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy in connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:388-395.
 - 13) Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998;51:1369-1376.
 - 14) Wijdicks EFM, Manno EM, Fulgham JR, et al. Cerebral angitis mimicking posterior leukoencephalopathy. *J Neurol* 2003;250:444-448.
 - 15) Oh U, Gupta R, Drakauer JW, et al. Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2004;62:494-497.
 - 16) Omdal R, Henriksen OA, Mellgren SI, et al. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1991;41:808-811.
 - 17) Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndrome in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214-1220.
 - 18) Omdal R, Mellgren SI, Goransson L, et al. Small nerve fiber involvement in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Arthritis Rheum* 2002;46:1228-1232.
 - 19) Isshi K, Hirohata S. Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1483-1490.
 - 20) Herranz MT. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:568-571.

要 旨

全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus; SLE) は様々な神経障害を合併する疾患である。我々は、下肢優位の多発ニューロパチーに始まり、発症約1年後より脳症を合併し、ともに緩徐に進行した SLE の 69 歳男性例を経験した。頭部 MRI T2 強調画像にて大脳白質・小脳・中小脳脚に高信号となる特徴的な対称性びまん性病巣を認めた。中小脳脚の病変では T1 強調画像で低信号、拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging; DWI) で高信号、拡散係数 (apparent diffusion coefficient; ADC) は低値を示し虚血後の細胞傷害性浮腫が示唆された。血液検査では凝固線溶系マーカーの異常を認め、脳症および多発ニューロパチーの背景として血管内皮障害に伴う微小循環障害がびまん性に虚血性変化をもたらした可能性が推測された。

キーワード：拡散係数, 血管内皮, CNS ループス, RPLS, 頭部 MRI



急性小脳失調で発症したHIV感染を伴う 神経梅毒の1例*

櫻井 岳郎** 木村 暁夫** 田中 優司**
保住 功** 犬塚 貴**

Key Words : neurosyphilis, HIV infection, cerebellar ataxia, SPECT

はじめに

成人において急性に小脳失調をきたす疾患はさまざまであるが、神経梅毒により小脳失調をきたした報告例は少ない。われわれは、急性小脳失調で発症したHIV感染を伴う神経梅毒の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 48歳, 男性。

主訴: 両手のふるえ, 歩行時のふらつき。

既往歴: 下顎部の膿瘍(41歳時に手術)。

家族歴: 父が食道癌。

現病歴: 2005年1月9日から38℃台の発熱, 咽頭痛が出現した。12日に熱が続くため近医を受診し, 抗生剤の点滴を施行され解熱した。24日, 再び38℃台の発熱が出現し, 同時に手がふるえ書字が困難になった。28日, 同院で歩行時のふらつきを指摘されて, 当科を紹介され入院した。

入院時現症: 身長169cm, 体重76kg。体温37.4℃, 血圧129/74mmHg, 脈拍86/分。リンパ節腫大は認めず, 扁桃腺部に軽度の発赤を認めた。心音, 呼吸音に異常なく, 腹部は平坦かつ軟で

あった。皮疹は認めなかった。

神経学的所見では, 意識清明, 知能正常であり, 失行, 失認などの高次機能障害は認めなかった。脳神経領域では, 正面視および全方向注視時の振り子様眼振を認め, 眼球運動は正常であり, 瞳孔異常, 視野障害は認めなかった。運動系では, 四肢筋力に異常なく, 筋トーンスは正常であった。上肢腱反射は正常。膝蓋腱反射, アキレス腱反射は減弱しており, 病的反射は認めなかった。協調運動では, 両側反復拮抗運動が拙劣で, 企図振戦があり, 歩行はwide basedで, 継ぎ足歩行が不能であり, 四肢・体幹失調を認めた。失調症状に明らかな左右差は認めなかった。関節位置覚や振動覚などの深部感覚および表在感覚に異常はなかった。Romberg徴候, 髄膜刺激徴候, 膀胱直腸障害はいずれも認めなかった。

入院時検査所見: 検血および一般生化学検査では, WBC11,650/ml(正常: 3,400~9,200/ml)と軽度上昇, 軽度肝機能障害[AST74IU/l(正常: 7~35IU/l), ALT159IU/l(正常: 7~40IU/l)]を認めた。血清のガラス板法, TPPA抗体は陽性を示し, 血清TPHA-IgM 2倍(正常: 2倍未満), TPHA-IgG 512倍(正常: 2倍未満), FTA-ABS

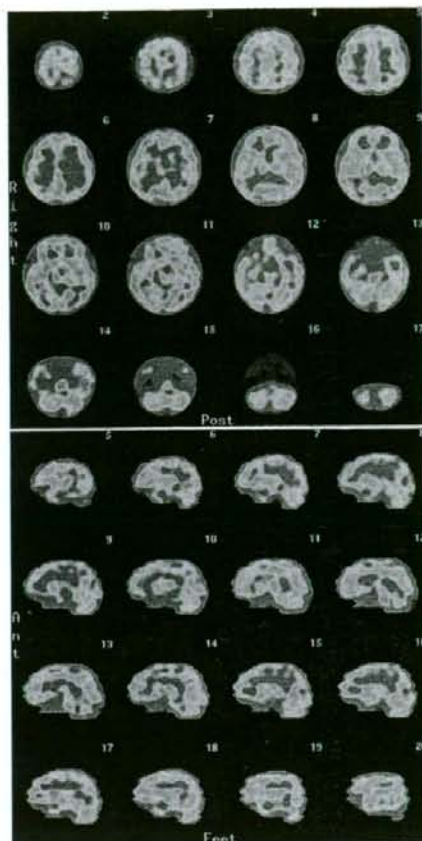
* Neurosyphilis with HIV infection developing acute cerebellar ataxia. A case report. (Accepted April 10, 2006).
** Takeo SAKURAI, M.D., Akio KIMURA, M.D., Yuuji TANAKA, M.D., Isao HOZUMI, M.D. & Takashi INUZUKA, M.D.: 岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座神経内科・老年学分野(〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1); Department of Neurology and Geriatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu 501-1194, Japan.



図1 頭部MRI・T1強調画像

1,280倍(正常:20倍未満)であった。入院後の血液検査でHIV抗体(ELISA法)が陽性を示し、ウェスタンブロット法でも陽性であった。CD₄リンパ球数は828/ μ l(28.3%)(正常:35~65%)であり、HIV-RNA量は 7.6×10^4 copy/mlであった。ビタミンB₁₂は30ng/ml(正常:20~50ng/ml)と正常値で、抗ガングリオシド抗体はGM₁, GM_{1s}, GD_{1a}, GalNAc-GD_{1a}, GQ_{1b}, GD_{1b}, GT_{1a}につき検索したが、抗GalNAc-GD_{1a}抗体IgGが(1+)を示した以外は陰性であった。髄液検査では、細胞数は80/mm³(単核球79/mm³, 多核球1/mm³)と上昇し、蛋白も69mg/dlと軽度上昇を認めた。髄液中の糖, Clは正常であった。髄液ガラス板法は陰性であったが、髄液TPPA抗体1,280倍(正常:80倍未満), FTA-Abs 20倍(正常:20倍未満)と陽性であった。入院時の頭部MRI画像では、小脳の萎縮や異常信号域は認めず、脳幹およびテント上レベルにおいても萎縮や異常信号域は認めなかった(図1)。¹²⁵I-IMP-SPECT画像では、両側小脳で明らかな血流低下が認められ、頭頂後頭葉では右側優位に軽度の血流低下を認めた(図2)。

入院後経過:入院後から神経梅毒の治療としてPCG 2,400万単位/日を3週間持続的に投与した。治療開始後から四肢・体幹失調は改善傾向を示し、血清ガラス板法、髄液細胞数は減少した。治療開始から3週間後では、眼振を除き症

図2 ¹²⁵I-IMP-SPECT

両側小脳で明らかな血流低下が認められ、頭頂後頭葉では右側優位に軽度の血流低下を認めた。

状はほぼ消失し、髄液所見も正常となった(図3)。HIV感染症に関しては、CD₄リンパ球数、HIV-RNA量は日和見感染症をきたすほどの低下は示しておらず、抗ウイルス療法の適応とはならず経過観察とした。

考 察

本症例は急性に小脳失調症状を呈し、脳血流シンチにより小脳の血流低下を認め、神経梅毒の治療により症状の改善が得られたため神経梅毒に伴う急性小脳炎と診断した。なお、入院時認めた眼振に関しては、今回の発症以前から認められるものであり、先天性眼振と考えられた。

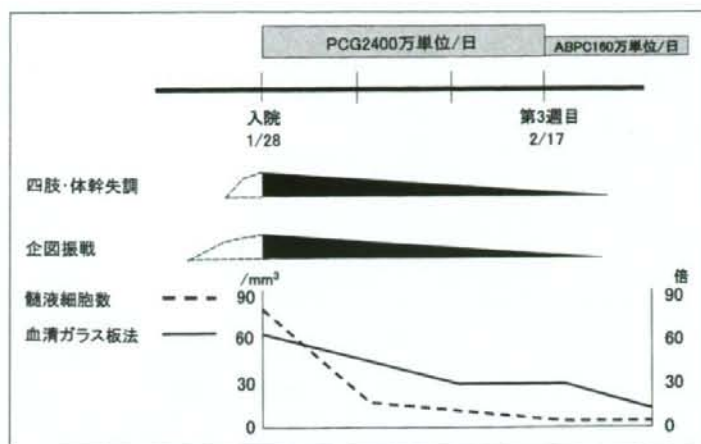


図3 臨床経過

表1 小脳症状を伴う神経梅毒の既報告例

報告者(報告年)	年齢・性	型	症状	SPECT
自験例(2005)	48歳・M	髄膜血管型	四肢・体幹失調, 企図振戦, 両下肢腱反射低下	小脳後頭頂葉の血流低下
Umashankarら(2004) ⁵⁾	43歳・M	髄膜血管型	小脳失調, 頭痛, 水平性眼振, 左上肢異常感覚, 左上下肢筋力低下	
Morikawaら(2002) ⁴⁾	39歳・M	進行麻痺	手指振戦, 平衡障害, 無関心, 自閉, 物忘れ	小脳の血流低下
高橋ら(2002) ³⁾	39歳・M	進行麻痺	対光反射遅延, 脳梁離断性失明, 小脳失調, 知能低下, 性格変化	後頭葉優位の大脳半球全般の血流低下
藤井ら(1999) ²⁾	49歳・M	進行麻痺 (ALD合併)	小脳失調, 言語障害, 左手運動障害, 健忘症状	
大郷ら(1989) ¹⁾	43歳・M	髄膜血管型	頭痛, 小脳失調	

神経梅毒による小脳失調の報告例は少なく、1970年以降で文献を検索した範囲では5例のみであった^{1)~5)}。その内訳としては、進行麻痺が3例、髄膜血管型が2例であった(表1)。SPECTが施行された症例は5例のうちの進行麻痺の2例であり、そのうちの1例に本例同様小脳の血流低下と治療による改善を認めている。一方Umashankarらは、髄膜血管型神経梅毒により両側の後下小脳動脈の閉塞をきたし、小脳梗塞に至った症例⁵⁾を報告している。閉塞の機序として、梅毒による直接的な侵襲もしくは免疫学的な機序の関与による動脈内膜炎としている⁶⁾。本症例の神経梅毒のタイプとしては、症状や治療による症状の可逆性から髄膜血管型が推定され、入院時認めた小脳失調およびSPECTにおける血流

低下は動脈内膜炎あるいは動脈炎による小脳の血流低下の関与が考えられた。

また、本例ではHIV感染症を伴っていた。CD4陽性リンパ球数やHIV-RNA量を測定したが、その数値から判断して日和見感染を起こす可能性は低いと考えられた。さらに髄液を含めた各種培養検査、血液検査では日和見感染症を示唆する所見は認めなかった。また、頭部MRI画像上小脳の萎縮や異常信号域は認めず、HIV感染に伴うADEM⁷⁾や小脳萎縮^{8)~10)}といった疾患の可能性は低いと考えられた。HIV感染初期に伴う髄膜脳炎^{10)~20)}の可能性も考えられたが、PCGを用いたのみで症状と検査所見が改善したことからは神経梅毒が症状に関与していると考えた。

梅毒患者がHIV感染を高率に合併していること