

使い方のポイント

てんかん発作を悪化させることはない。もし悪心が起これば脳症や過量投与などを考える。発作が止まらなくても脳波は改善することが多いので、脳波のみでは有効性を判断しないほうがよい。

眠気などの中枢神経系副作用は稀であるが、振戦をきたしやすい人がいる。

その他の副作用としては、多剤併用療法中の小児などで、肝不全が投与開始後6カ月以内に起こることがあり、注意が必要である。軽度の肝酵素の上昇はよくみられるが、肝不全を予知することは困難で、トロンビンの低下が加わればバルプロ酸を中止する。多剤併用療法中の小児などでは、出血性膀胱炎が起こることがあるため注意を要する。

食欲亢進による体重増加が、特に女性で起こる。頭髮の減少や色の変化が起こることがあるが、自然によくなることもある。

バルプロ酸は胎盤を通過するため、催奇形性が5.9%と他の抗てんかん薬に比べて高く、神経管閉鎖不全などを胎児にもたらしることがあり、超音波診断等でモニターする必要がある。

思春期女性に抗てんかん薬を開始する場合には、バルプロ酸の催奇形性を考慮した選択が必要かもしれない。

バルプロ酸を内服している人への併用薬として注意すべきものには以下のものがある。

カルバベネム系抗菌薬はクリアランス増加あるいはグルクロン酸抱合亢進により血中VPA濃度を低下させる。カルバマゼピンやフェノバルビタールのようなCYPなどの酵素誘導薬は、血中VPA濃度を30～50%低下させることがある。マクロライド系抗菌薬は、CYPを抑制し血中VPA濃度を上げることがある。

禁忌：

重篤な肝障害のある患者、尿素サイクル異常症の患者には投与しない。本薬剤投与中はカルバベネム系抗菌薬(パニベネム、ベタミプロン、メロベネム、イミベネム、シラスタチン、ピアベネム、ドリベネム水和物)を併用しない。

ⓈⓂⓂⓂⓂⓂⓂⓂⓂ

バルプロ酸は全般発作によく効く薬で、比較的安全です。妊婦さんでは胎児への影響に注意が必要です。

小児の細菌性髄膜炎

bacterial meningitis in childhood

市山高志 山口大学講師・小児科

病態と診断

小児の細菌性髄膜炎は急速に進行し、現在なお死亡や神経学的後遺症の多い重篤な感染症である。特に新生児や乳児早期では髄膜刺激症状がないことが多く、診断が容易でないこともある。疑いがあれば抗菌薬投与前に積極的に腰椎穿刺を行うべきである。

小児を含む「細菌性髄膜炎の治療ガイドライン」が日本神経治療学会、日本神経学会、日本神経感染症学会のホームページに掲載されている。

治療方針

A. 起因菌判明前

月齢を踏まえて、想定される起因菌と薬剤の薬理学的経験を考慮し抗菌薬を選択する。

1. 2か月未満 起因菌ではB群連鎖球菌と大腸菌が多い。新生児でも使用経験が豊富なセフトリアキソン (CTX) やセフトリアキソン (CTRX) を用いる。しかしリステリアの可能性もあるのでアンピシリン (ABPC) も併用する。本邦では、カルバペネム系は新生児に対し適応がない。

【処方例】 生後40日、体重4,000gの乳児の場合、下記を併用する。

1. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

2. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

3. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

4. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

5. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

6. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

7. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

8. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

9. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

10. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

11. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

12. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

13. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

14. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

15. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

16. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

17. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

18. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

19. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

20. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

21. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

22. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

23. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

24. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

25. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

26. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

27. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

28. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

29. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

30. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

31. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

32. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

33. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

34. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

35. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

36. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

37. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

38. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

39. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

40. クロラムフェニクス注 1回50-75mg/kg 1日4回 静注

Case 04

- ○
○
○
○

2歳、男児。

主訴：発熱、咽頭痛。

Question

問1—考えられる疾患は？

- ① ウイルス性クレーブ
② 咽後膿瘍
③ 急性喉頭蓋炎
④ 気道異物

問2—治療法は？

写真1 頸部X線像



前夜就寝するまでは無症状だったが、未明から発熱、咽頭痛を訴えた。食欲がなく、水分も摂取しないため、小児科受診。

体温38.9℃、多呼吸および深呼吸で流涎を認める。血液検査で白血球数2万6800/ μ L（桿状核球8%、分葉核球81%）、Hb 10.8 g/dL、CRP 6.5 mg/dL。

問 1 の 答 え

出題と解説 市山高志 (山口大学医学部附属病院小児科)、 鮎川浩志 (あゆかわこどもクリニック(山口市))

③ 急性喉頭蓋炎

食物や水分を摂取できず流涎があることから、嚥下できないほどの咽頭痛と推察し、発熱と血液所見から細菌感染症を考えた。単純X線写真で、腫大した喉頭蓋が確認され、確定診断できた(写真2)。

ウイルス性クループでは声門下部は狭小化し(写真3)、咽後膿瘍では咽頭後壁の腫脹膨隆を認めるが、両疾患ともに喉頭蓋は正常なので、本例では否定できる。気道異物では異物の陰影が確認でき、喉頭蓋は正常である。そのため本例では、やはり否定できる。

急性喉頭蓋炎は幼児期に多く発症し、ほとんどがインフルエンザ菌b型による。急激な発熱、咽頭痛で発症し、流涎や下顎を前方に突き出す姿勢が見られる。気道閉塞

写真2 急性喉頭蓋炎
(写真1を再掲)



腫大した喉頭蓋を認める(円内)。

写真3 ウイルス性クループ
(別症例)



声門下部は軽度狭小化(青)しているが、喉頭蓋は正常(白)。

から窒息の危険性がある緊急性の高い疾患であるため、迅速な診断治療が要求される。

問 2 の 答 え

インフルエンザ菌b型に対する抗菌薬投与

わが国のインフルエンザ菌b型の抗菌薬耐性状況から、セフトリアキソン(1回20~30mg/kg静注 1日2回)、セフォ

タキシム(1回20~30mg/kg静注 1日3回)、メロペネム(1回20mg/kg点滴静注 1日3回)などの薬剤を選択する。

窒息の危険があれば、気道確保のため気管内挿管や気管切開を要する。デキサメタゾンなどのステロイド薬を抗菌薬に併用することもある。

POINT 急激な発熱、咽頭痛、流涎は急性喉頭蓋炎も鑑別に。

感染性疾患

神経系感染症の特徴と届出義務

髄膜炎、脳炎は中枢神経系感染症において最も頻度の高い疾患群であるが、近縁疾患には脳膿瘍、静脈洞血栓症、脊髄炎などが挙げられる(表9-23)。その病原はウイルス、細菌、原虫、寄生虫など多岐にわたる(表9-24)。最近、悪性腫瘍や高齢者の増加、免疫抑制薬の長期投与、AIDSなど免疫不全状態に伴い、通常病原性をもたない真菌、原虫、ウイルスなどによる神経系の日和見感染症が増加傾向にある。一方、グローバル化とともに予期しない新たな神経感染症が出現してきている可能性がある。西ナイル脳炎、変異型Creutzfeldt-Jakob(クロイツフェルト-ヤコブ)病などが脅威となっている。

1999年4月、新しい感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)が制定され、2003年に改訂された。神経系感染症の中で以下に述べる疾患群では届出義務などが生じる。1~5類型に分けられているが、2類感染症：急性灰白髄炎(ポリオ)、4類感染症(全数把握、7日以内に届け出が義務づけられている)：狂犬病、日本脳炎、西ナイル熱・脳炎、Bウイルス病、ライム病、5類感染症(全数把握)：後天性免疫不全症候群、髄膜炎菌髄膜炎、梅毒、破傷風、Creutzfeldt-Jakob病、急性脳炎(日本脳炎を除く)、5類感染症(定点把握、指定届け出機関では報告の義務がある)：細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎などがある。

(庄司紘史)

1 髄膜炎

meningitis

■病因

病因からみた主要髄膜炎は、①細菌性髄膜炎、②結核性髄膜炎、③真菌性髄膜炎、④ウイルス性髄膜炎

表9-23 髄膜炎、脳炎の分類

1. 髄膜炎	細菌性、結核性、真菌性、ウイルス性、その他
2. ウイルス脳炎	単純ヘルペス脳炎、日本脳炎、麻疹、風疹などに伴う二次性脳炎
3. 近縁疾患	a. 脳膿瘍、脳静脈洞感染症 b. 脳幹脳炎、小脳炎、脊髄炎 c. 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) d. Reye(ライ)症候群、その他の脳症など e. 遅発性ウイルス感染症、プリオン病

炎で、このほか、髄膜癌腫症(癌性髄膜炎)、寄生虫、Vogt(フォークト)-小柳-原田病、Behçet(ベーチェット)病などによる髄膜炎もある。

■臨床所見

髄膜炎の臨床像は発熱、頭痛、髄膜刺激症候(項部硬直、Kernig(ケルニッヒ)徴候など)、髄液細胞増加を主徴とする。

項部硬直は、仰臥位で頭部を前屈させてみる。前屈は制限され痛みを訴える。Kernig徴候の場合、股関節90度屈曲位で、下腿を伸展できない。一般的に、髄膜炎では意識障害、脳局在徴候を示さないが、脳実質へ病変が及んだ場合、これらの症候を随伴した髄膜脳炎としてみられる。

■検査所見

髄液検査 髄膜炎の診断上、髄液検査による細胞数増加の確認が決定的意義をもつ。髄液検査は、側臥位で第3~4腰椎間、あるいは第4~5腰椎間で行う(図9-56)。髄液圧、髄液の外観、細胞の種類、蛋白、糖値、ウイルス、細菌学的検索によって各種髄膜炎の診断の手がかりが得られ、適切な治療へ踏み切ることができる。その鑑別要点を表9-25に示す。細胞増加、蛋白増加、糖低下などの程度は髄膜炎の重篤度とほぼ比例し、予後判定、経過の把握にも有用である。髄液からの病原検査は表9-26にまとめて示すが、polymerase chain reaction(PCR)法による核酸の検出などの迅速診断が一般化している。

表9-24 髄膜炎、脳炎の主な病原

ウイルス

1. RNAウイルス

日本脳炎、ポリオ、コクサッキーA・B、エコー、インフルエンザA・B、ムンプス、麻疹、風疹、HIV、その他

2. DNAウイルス

単純ヘルペス1,2、水痘・帯状疱疹、Epstein-Barr、サイトメガロ、ヒトヘルペスウイルス6,7、その他

プリオン

蛋白質性感染性粒子

細菌

グラム(+):肺炎球菌、連鎖球菌、ブドウ球菌

グラム(-):インフルエンザ菌、髄膜炎菌、大腸菌、その他

抗酸菌:結核菌

スピロヘータ:梅毒トレポネーマ、ボレリア

真菌

クリプトコッカス、カンジダ、アスペルギルス

原虫、その他

マイコプラズマ、トキソプラズマ、マラリア

① 細菌性髄膜炎 bacterial meningitis

■概念

病原性細菌が脳を包む脳軟膜に感染増殖した結果、引き起こされた髄膜炎で急性化膿性髄膜炎とも呼ばれる。化学療法が発達した現在においても、しばしば致命的であり、重篤な後遺症を残す。

病原菌 年齢によって主要原因菌が異なり、3か月未満では、大腸菌、グラム陽性菌が多く、3か月以降の乳幼児においてはインフルエンザ菌が最も多く、成人では肺炎球菌、髄膜炎菌、高齢者ではグラム陰性桿菌の頻度が高い(表9-27)。基礎疾患による原因菌については、脳室シャント術後のブドウ球菌、免疫能低下時のリステリア菌などの日和見感染病原菌および頭部外傷後の肺炎球菌などが比較的多い。

■病理・病態生理

軟膜、くも膜に感染が起こり、多数の多形核白血球がリンパ球、単球、形質細胞を交え、滲出液とともにくも膜下腔へ広がる。脳実質には皮質の充血、ミクログリアの反応、白質の浮腫などがみられる。

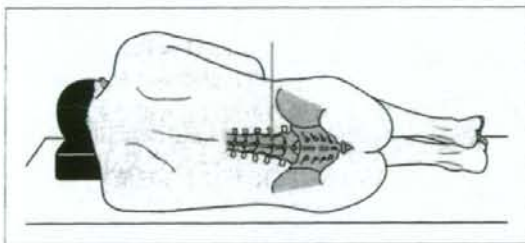


図9-56 髄液検査

側臥位でL3/4、またはL4/5で disposable のスパイナル針で穿刺し、圧、外観、細胞数、蛋白、糖値、病原検査を行う。

(庄司絃史：標準神経病学，p426，医学書院，2000より転載)

感染経路 ①菌血症による血行性経路，②隣接する中耳炎，副鼻腔炎などの感染巣からの直接侵入，③心，肺など他臓器の感染巣からの血行性。

■臨床所見

発病は急性発症で，激しい頭痛，悪寒，発熱(40℃)とともに項部硬直，Kernig 徴候などの髄膜炎症状が認められる。熱型は稽留熱で高熱が持続する。また，せん妄などの意識障害，脳神経症状も出現する。乳幼児，高齢者の細菌性髄膜炎では，髄膜刺激反応が典型的ではなく，易刺激性，錯乱あるいは持続性原因不明の発熱などが前景に出る場合がある。

■検査所見

赤沈の亢進，白血球増加を示す。髄液所見は片側性昇，混濁，時に膿性，蛋白は増加，糖の著明な低下(髄液糖/血糖値比0.3以下)がみられ，サイトカイン(TNF- α ，IL-6)の上昇を認める。急性期の髄液細胞は多形核白血球(桿状，好中球)がほとんどを占める(図9-57)。経過とともにリンパ球，単球の出現をみる。

■診断・鑑別診断

髄液から菌を証明すれば確定的であり，まず髄液沈渣の塗抹標本(グラム染色)において鏡検による原因菌の迅速な検出が重要である。治療前の化膿性髄膜炎の60%陽性，続いて培養，同定および抗菌薬感受性検査を施行する。また，迅速診断として，髄液，血清を用いた主要菌の菌体成分に対するラテックス凝集法，PCR法などが実用化している。

鑑別疾患 結核性髄膜炎，真菌性髄膜炎，ウイルス性髄膜炎，髄膜癌腫症，寄生虫による髄膜炎，梅毒性髄膜炎などが問題となるが，髄液所見による鑑別要点は表9-25に示した。

■治療

原因菌が同定されるまでに投与するものの条件には，

表9-25 髄液所見からの主要髄膜炎，ウイルス脳炎の鑑別要点

各種髄膜炎	髄液所見					
	外観	圧傾臥位 (mmH ₂ O)	細胞数 (per mm ³)	蛋白 (mg/dl)	糖 (mg/dl)	その他
正常	水様透明	70~180*1	5以下	15~45	50~80*2	Cl 血清値よりやや高く 120 mEq/l 前後
細菌性髄膜炎	混濁，膿性	200~600	500以上 多形核白血球	50~1,000	0~20	細菌検出，ラテックス凝集法，TNF- α ，IL-6 上昇
結核性髄膜炎	水様，時にキサントクロミー	200~600	30~500 リンパ球，単球	50~500	40以下	PCR，ADA 増加，Cl 低下
真菌性髄膜炎	同上	200~600	30~500 リンパ球，単球	50~500	40以下	クリプトコッカスが多い
ウイルス性髄膜炎，脳炎	水様(日光微塵)	100~300	30~300 リンパ球	50~100	50~80	PCR，各種抗体

*1 Fishman による，*2 髄液糖/血糖値比=0.6~0.8。

スペクトラムの広い抗菌薬であること、髄液移行性がよいこと、髄液濃度を十分に上げる必要があること、感染病原に対する殺菌能が高いことなどが挙げられる。主要原因菌のペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の増加を考慮すると、バニベネム・ベタミブロン、あるいはセフトリアキソン+バンコマイシンで開始する(表9-28)。グラム染色で原因菌が想定、検出されれば抗菌薬を変更する。抗菌薬の投与直前、または同時に副腎皮質ステロイドを2~4日間併用することが推奨されている(細

菌性髄膜炎診療ガイドライン, 2007年)。

このほか、脳圧降下薬(グリセロール)、抗けいれん薬、鎮痛・解熱薬の投与を行う。

1 髄膜炎菌髄膜炎 meningococcal meningitis

Neisseria meningitidis の感染による髄膜炎(流行性脳脊髄膜炎)で、感染症法では5類感染症(全数把握)に指定され、届け出を必要とする。髄膜炎菌は咽頭常在菌で飛沫感染により流行性に発生するが、わが国では年間20~30例の発生に減少している。敗血症

表9-26 髄液からの病原検査

1. 細菌染色(グラム染色, 抗酸菌染色, その他)
2. 真菌染色(墨汁染色, その他)
3. 髄液, 喀痰などからの培養(一般細菌, 抗酸菌, ウィルス, その他) PCR法(ウイルスゲノムの検出など) ラテックス凝集反応
4. 髄液, 血清ウイルス抗体価[補体結合抗体(CF), 赤血球凝集抑制価(HI), 酵素抗体法(EIA/ELISA)など]

表9-27 細菌性髄膜炎の発病年齢と原因菌

発病年齢	原因菌
新生児 (0~3か月)	大腸菌, B群連鎖球菌, リステリア, 黄色ブドウ球菌, 腸内細菌
乳幼児~青少年 (4か月~20歳)	インフルエンザ菌, 髄膜炎菌, 肺炎球菌
成人 (21歳以上)	肺炎球菌, 髄膜炎菌, 連鎖球菌, ブドウ球菌
高齢者 (65歳以上)	肺炎球菌, 髄膜炎菌, グラム陰性桿菌, リステリア

表9-28 細菌性髄膜炎の選択薬剤

菌検出前, 不明時	セフトリアキソン/セフォタキシム +バニベネム・ベタミブロン
ブドウ球菌	
ペニシリン感性株	ペニシリンG*
MRSA	バンコマイシン
B群連鎖球菌	ペニシリンG*/アンピシリン(+ ゲンタマイシン)
肺炎球菌	
ペニシリン感性株	ペニシリンG*
ペニシリン耐性株	バンコマイシン, カルバペネム (バニベネム・ベタミブロン)
リステリア	アンピシリン(+ゲンタマイシン)
髄膜炎菌	ペニシリンG*
インフルエンザ菌	セフトリアキソン/セフォタキシム (感性株であればアンピシリン)
大腸菌	
クレブシエラ, ブ ロテウス	セフトリアキソン/セフォタキシム (+ゲンタマイシン)
緑膿菌	セフトジジム+ゲンタマイシン

[阪田保隆:細菌性髄膜炎(化膿性髄膜炎), 白木和夫, ほか(編):小児科学, pp 614-620, 医学書院, 1997より改変・転載]

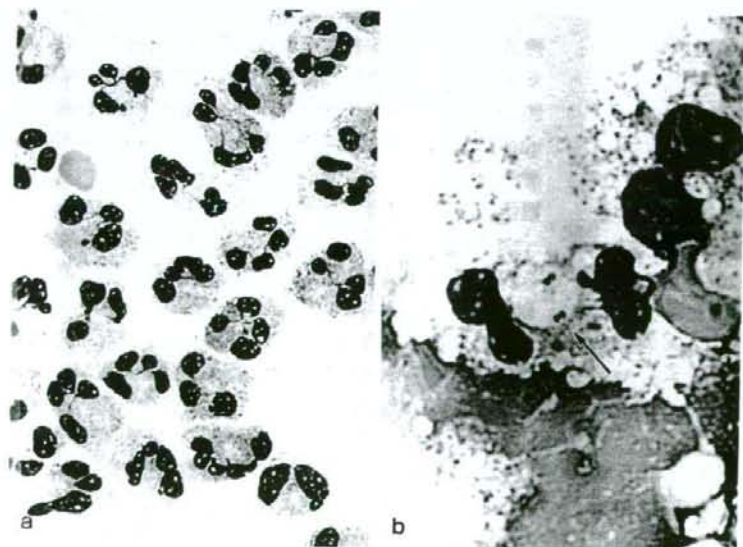


図9-57 細菌性髄膜炎の髄液標本
a: 好中球優位の細胞増加。(×400)
b: 塗抹標本中(グラム染色), 肺炎球菌(矢印)を認める。(×1,000)

を伴うことが多く、劇症型では発症24時間以内にショック状態、皮膚紫斑、副腎出血を呈しWaterhouse-Friderichsen(ウォーターハウス-フリーデリクセン)症候群と呼ばれる。

治療にはペニシリンG[®] 1,200万単位を投与する。

2 インフルエンザ菌髄膜炎 influenza meningitis

乳幼児では最も頻度の高いもので、上気道炎、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎などから波及することが多い。意識障害、けいれんを起こしやすく、脳静脈血栓症や細菌性動脈炎の合併もみられる。耐性菌を考慮して、セフトリアキソンあるいはセフォタキシムが第1選択薬である。

1 結核性髄膜炎 tuberculous meningitis

■概念

本症は亜急性の発症様式を示し、脳底髄膜炎の形をとりやすく、感染経路は肺結核などからの血行性播種による。比較的まれな疾患だが、いったん罹患した場合、予後不良で重篤な後遺症を残すことが多い。

■病理・病態生理

病理所見では、髄膜の混濁、肥厚がみられ、その変化は脳底部で強く、脳底髄膜炎 basilar meningitis とも呼ばれる。脳底部の動脈群に血管炎様の病変、また視床下部、下垂体系をおかし、ADH分泌の異常亢進などがみられる。

本症の発症は主として体内他部の結核病巣からの血行性播種(粟粒結核)による。原発巣としては肺結核の頻度が最も高いが、リンパ節、骨、腎なども挙げられる。しかし、原発巣がはっきりしないこともある。

■臨床所見・検査所見

発病は比較的緩徐で、頭痛、嘔吐、発熱などで発症する。項部硬直、Kernig徴候を認め、脳底髄膜炎の進行とともに、水頭症による脳圧亢進、意識障害や動眼神経、外転神経麻痺などの脳神経麻痺がみられる。

検査所見では白血球増加(10,000~20,000/mm³)、SIADHによると思われる低ナトリウム血症、低カリウム血症、ツベルクリン反応陽性(症例によっては陰性化)、胸部X線の異常は約半数で認められる。髄液圧は上昇、リンパ球・単球細胞増加、蛋白増加、adenosine deaminase (ADA) 活性上昇、糖40mg以下、クロールの低下、トリプトファン反応陽性。髄液は放置しておくともフィブリン網が形成される。頭部CT・MRI所見は脳底槽の異常所見、血管炎、水頭症の存在などが特徴的とされる。

■診断・鑑別診断

結核の既往歴の有無、胸部X線所見、ツベルクリン反応、頭部CT・MRI所見を参考とし、髄液から結核菌を塗抹[Ziehl-Neelsen(チール-ネールゼン)染色]

か培養検査で証明し、診断を確定する。長期間を必要とする培養に代わって、PCR法を用いた結核菌ゲノムの検出が有用である。

鑑別診断 急性化膿性髄膜炎、クリプトコッカス髄膜炎、髄膜癌腫症、ウイルス性髄膜炎、単純ヘルペス脳炎などが挙げられる。単純ヘルペス脳炎では頭頂葉辺縁系に好発し、単純ヘルペスウイルスに対する血清髄液抗体の上昇がみられる。スピロヘータの一種ボレリア・ブルグドルフェリ *Borrelia burgdorferi* によるライム病は髄膜炎に加えて紅斑、関節炎などが出現する。

■予後

約30%の致命率で、生存例の30%に後遺症がみられる。早期治療が重要である。

■治療

病原検索が陰性に終わることも少なくなく、疑われた時点からイソニアジド(INH)0.4g経口、リファンピシン(RFP)0.45g経口、ピラジナミド(PZA)1.5g経口、ストレプトマイシン(SM)1g筋注の4者を開始する。重症例には副腎皮質ステロイドを併用する。

C 真菌性髄膜炎 fungal meningitis

■概念

原因菌にはクリプトコッカス、カンジダ、ムコール、アスペルギルスなどが挙げられるが、クリプトコッカス髄膜炎の頻度が最も高い。亜急性髄膜炎で特徴づけられ、AIDS、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬の長期大量投与は本症の誘発因子であり、その発生頻度は増加している。

■病理・病態生理

びまん性髄膜炎を呈するが、脳実質内に肉芽腫、血管炎による脳梗塞なども病理学的に見いだされる。クリプトコッカス *Cryptococcus neoformans* は鳥類の排泄物、特にハトの糞で増殖することが知られている。多くの場合、肺で初感染巣がつくられ、血行性に髄膜腔に播種する。30~50%の頻度で、白血病、Hodgkin(ホジキン)病、AIDS、糖尿病、膠原病などの基礎疾患を有する。

■臨床所見・検査所見

クリプトコッカス髄膜炎は亜急性髄膜炎、慢性髄膜炎の形をとることが多い。脳実質内に肉芽腫を形成する場合は、髄膜刺激症候とともに脳局所症状も示し、髄膜脳炎としてみられる。この場合、頭部CT、MRIでこれらの所見を反映した低吸収病変か異常信号域が見いだされる。髄液圧は上昇し、細胞数増加、蛋白増加、糖の減少(15~35mg/dl)など結核性髄膜炎に類似した所見を示す。

■診断・鑑別診断

髄液中の菌の検出が重要で、クリプトコッカス

膜の証明には墨汁あるいは India ink (インディアインク) 標本による検出が最適とされる。同時に、Sabouraud (サブロー) 培地での培養を繰り返し施行する。抗原、抗体を検出するラテックス凝集反応も一般化している。

鑑別疾患 結核性髄膜炎とはほぼ同様に、各種髄膜炎、脳炎が問題となる。結核性髄膜炎とは、一般髄液所見は類似しているが、胸部 X 線、ツベルクリン反応など、真菌性髄膜炎では膠原病などの基礎疾患をもつことが多いなどを参考にして、病原検索をすすめる。

■治療

アムホテリシン B が第 1 選択薬で、10 mg/日より点滴静注で始め、0.5~1 mg/kg/日まで漸増する。フルシトシン (5-FC, 8 g/日, 経口) との併用も行われる。次に、フルコナゾール点滴静注が副作用も少なく、軽症例、疑い例ではよく用いられる。経口投与も可能。副作用は、アムホテリシン B では全身反応 (発熱、悪心・嘔吐など)、貧血、低カリウム血症、腎障害などが主なもので、フルコナゾールでは腎毒性を含めた副作用が少ない。5-FC の場合、長期投与中、悪心・嘔吐、肝障害、貧血などがみられる。

① ウイルス性髄膜炎 viral meningitis

■概念

ウイルス性髄膜炎は、発熱、頭痛、嘔吐、項部硬直などの髄膜刺激症候、髄液細胞増加を主徴とし、無菌性髄膜炎とも呼ばれる。小児に好発し、エンテロウイルスが主な病因ウイルスである。コクサッキーウイルス A, B, エコーウイルスは夏季に流行性にみられ、わが国での流行はコクサッキー B5, エコー 4, 6, 9, 11, 30 などの報告がある。

このほか、ムンプス、単純ヘルペス 1, 2 型、麻疹、風疹、水痘・帯状疱疹、日本脳炎などのウイルスが挙げられ、ムンプスウイルスによる髄膜炎は小流行を繰り返し、風疹は春季に好発する。

感染経路 一般的にウイルス血症とともに血行性に髄膜炎を起こす。帯状疱疹に伴う髄膜炎では感覚神経節における再燃時、連続的に髄膜炎を引き起こすと推論されている。

■臨床所見

発熱、頭痛をもって急性に発病し、項部硬直、Kernig 徴候、髄液でのリンパ球を主体とした細胞増加を認め、良好な経過をたどる。項部硬直などの他覚的髄膜刺激症候の認められない場合がある。一方、意識障害、けいれん、脳局在症状などを認め、髄膜脳炎の病型をとることもある。

発疹などの随伴徴候は、エコーウイルス、手足口病 (エンテロ 71)、風疹、麻疹、単純ヘルペス、水痘、帯状疱疹などでみられる。通常、皮膚症状の発症から

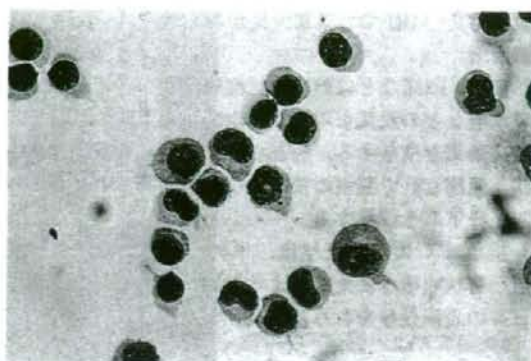


図 9-58 ウイルス性髄膜炎の髄液標本
髄液標本でリンパ球増加を認める。May-Grünwald-Giemsa 染色 (×500)。

1 週以内に、頭痛、悪心などの髄膜刺激症状が出現する。

■検査所見

白血球数は一般的に減少傾向、赤沈は亢進する。髄液所見は、圧軽度上昇、中等度の細胞増加 (約 300/mm³)、蛋白は軽度増加、糖正常で特徴づけられる。細胞組成は一般的にリンパ球、単球優位の反応 (図 9-58) であるが、急性期において、時に多形核白血球優位が見いだされ、また髄液糖/血糖値比が 0.5 以下になることがある。

■診断・鑑別診断

髄液所見、流行性の有無などを参考とし、髄液からのウイルス分離、PCR 陽性、あるいは抗体価上昇が得られれば診断を確定できる。急性期の材料から陽性率が高い。エンテロ、単純ヘルペス、水痘・帯状疱疹などのウイルスに対しては、PCR 法による髄液からのウイルスゲノムの検出が第 1 選択の検査である。

抗体価検査では、各種病原ウイルスに対する血清抗体価 (補体結合抗体 (CF)、血球凝集抑制価 (HI) など) を測定し、あるウイルスに対し、急性期から回復期にかけて 4 倍以上の上昇を認めれば診断根拠となる。一方、髄液抗体価はより直接的な所見と考えられ、血清抗体価の高い場合、髄液でも裏づけられるか否かを検索したい。このために PCR 用とともに 1~2 ml の髄液を -80℃ に保存しておく必要がある。

鑑別診断 急性化膿性、結核性、真菌性髄膜炎とは髄液所見の鑑別要点 (表 9-25, 1120 頁) を参考とする。サルコイドーシス、Vogt-小柳-原田病に伴う髄膜炎ではぶどう膜炎がみられる。マイコプラズマ感染による髄膜炎とは気管支炎、肺炎の有無、抗体価検査による。寄生虫による髄膜炎 (広東住血線虫症 angiostrongylosis) も鑑別疾患に挙げられるが、末梢血、髄液で好酸球増加がみられる。

■経過・予後

一般的に良好な経過を示す。症例によっては脳液、

頭部 CT・MRI での異常所見がみられる。

■治療

発熱、頭痛などに対する対症療法が主体である。皮膚水疱などの重篤な場合、二次感染の予防の目的で広域抗菌薬を投与する。一部の症例では強い脳圧亢進症状、頭部 CT で脳室の狭小化などを認めることがあり、脳圧降下薬を投与する。

抗ウイルス薬の投与は、単純ヘルペス 1, 2 型、水痘・帯状疱疹ウイルスによる髄膜炎に対し、アシクロピルの点滴投与を行う。

⑧ 癌性髄膜炎 meningitis carcinomatosa

■概念

髄膜癌腫症 meningeal carcinomatosis とも呼ばれる。胃、肺の腺癌から発症しやすく、本症は炎症性疾患ではなく髄膜への癌性播種である。

■臨床所見

頭痛、悪心・嘔吐、視力低下、めまい、聴力障害、球麻痺などがみられ、頑固な頭痛を主徴とする。脳神経麻痺では、視神経、聴神経麻痺の頻度が高い。髄液からリンパ球の 4~5 倍大の腫瘍細胞を認め診断を確定するが、髄液中の carcinoembryonic antigen (CEA)、 β_2 ミクログロブリンも病勢を反映する。CT、MRI 所見では脳底槽や脳溝の狭小化、脳表ごとに皮質の enhanced area などが特徴とされている。

■治療

治療にはメトトレキサートの髄腔内注入が行われるが、予後不良である。

このほか、白血病性髄膜浸潤、悪性リンパ腫の髄膜浸潤もある。

(庄司紘史)

2 脳炎 encephalitis

■概念

脳実質の炎症を主体とし、一般炎症症状とともに意識障害、けいれん、大脳局在症状を主徴とする。多くの症例では髄膜炎を随伴し、髄膜刺激症状、髄液細胞増加を認める。近年、急性脳症という用語がよく用いられる。インフルエンザ脳症、辺縁系脳症などで、髄液の細胞増加を欠く点で脳炎とは区別され、高サイトカイン血症や免疫学的成因の関与が論議されている。

■病因

ウイルス、細菌、原虫、寄生虫などが挙げられるが、ウイルスによる急性脳炎の頻度が高い。ウイルスの中脳神経への感染経路は血行性と神経行性とに大きく分けられる。日本脳炎では、蚊に刺されることにより皮膚から侵入したウイルスがいったん内臓相の感染を起

表 9-29 単純ヘルペスウイルスと皮膚、神経系感染

ウイルス	皮膚、粘膜感染	中枢神経感染
HSV 1 型	口部ヘルペス	急性脳炎、脳幹脳炎
HSV 2 型	性器ヘルペス	脊髄炎、髄膜炎

こした後、血行性に中枢に到達する。単純ヘルペスウイルスの場合、鼻粘膜から嗅神経経路あるいは三叉神経節に潜伏していたウイルスが神経行性に好発部位の側頭葉へ侵入すると考えられている。

一方、麻疹、風疹ウイルスなどによる発疹性疾患とともに発現する感染後 postinfectious、あるいは傍感染性脳炎/脳症 parainfectious encephalitis/encephalopathy (二次性脳炎 secondary encephalitis) にもしばしば遭遇するが、この病態には免疫学的機序(アレルギー)の関与が推論されている。

⑨ 単純ヘルペス脳炎 herpes simplex encephalitis

■概念

単純ヘルペスウイルス herpes simplex virus (HSV) は 1 型(口部ヘルペス)、2 型(性器ヘルペス)に分けられているが、小児・成人の急性脳炎は重篤で通常 HSV 1 型による。2 型では良性的髄膜炎、脊髄炎が一般的である(表 9-29)。わが国での患者数は年間 300~400 例で、発生時期の集中性はなく散発性にみられる。

ほかのヘルペスウイルス群感染 水痘・帯状ヘルペス(疱疹)ウイルス、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr (エプスタイン-バー)ウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6, 7 などがあるが、共通してヒトに潜伏感染を起こし、皮膚、粘膜感染と中枢神経感染を引き起こす。

■病理・病態生理

側頭葉、大脳辺縁系が好発部位で出血壊死傾向が強く、組織学的に Cowdry A 型封入体が見いだされる。

新生児、幼児の単純ヘルペス脳炎は産道における。あるいは皮膚、粘膜の初感染に続いて起こると推定されている。一方、成人、高齢者での発症については、三叉神経節などでの潜伏性にてらし、中枢神経系での再燃機序が有力である。

■臨床所見

発熱、髄膜刺激症状、せん妄を含む意識障害、けいれん、異常行動、嗅覚異常、幻視、記憶障害などが出現する。脳幹型では、眼振、脳神経麻痺、運動失調などがみられる。なお、口唇ヘルペスなどの皮膚 HSV 感染症を認める症例は意外にもまれで 5~10% である。

■検査所見

髄液所見では圧上昇、出血壊死病変に対応して、約 30% の症例で赤血球、キサントクロミーが認められる。原則としてリンパ球、単球主体の細胞数増加、蛋白増加を示すが、糖は正常である。

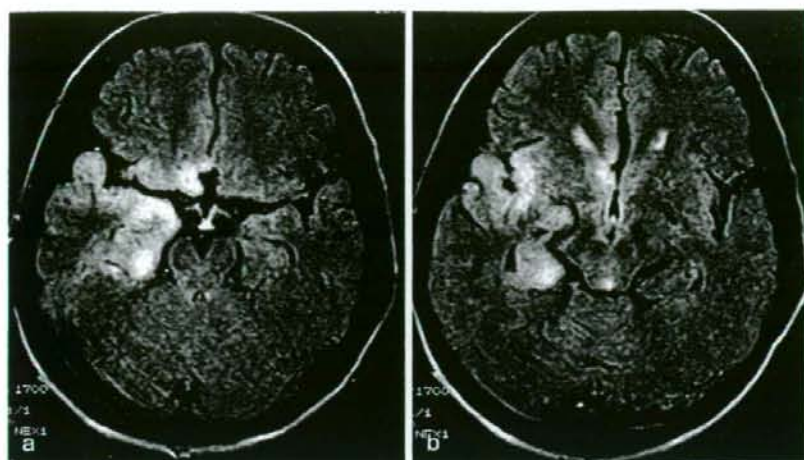


図9-59 単純ヘルペス脳炎のMRI FLAIR像
右側頭葉底部，辺縁系(海馬，扁桃体)，島葉に高信号病変を認める。

脳波は全般的徐波とともに発症2~15病日にかけ、一側または両側性の側頭・前頭部に周期性一側てんかん型放電が見いだされる。

CT・MRI所見(図9-59)では60~70%の頻度で側頭葉の低吸収病変・異常信号域，初期では圧排所見を示し，この低吸収・異常信号域はしばしば長期残存する。MRIはCTに比べ検出感度がよく早期診断に有力であり，一側優位の側頭葉，大脳辺縁系(海馬，帯状回など)に異常信号域が見いだされる。脳幹型においては，橋・延髄に病変がみられる。

■診断・鑑別診断

早期治療とも関連し，このウイルス脳炎の診断，鑑別診断には迅速さが要求される。診断は臨床像，髄液，脳波，CT，MRI所見に加えて，早期診断には，PCR法による髄液からのHSVゲノムの検出が威力を発揮している(図9-60)。血清，髄液中のHSVに対する補体結合抗体(CF)，酵素抗体法(EIA/ELISA)による抗体測定が診断に有用である。

鑑別診断には，各種髄膜炎，脳膿瘍，非ヘルペス性辺縁系脳炎，二次性脳炎，急性散在性脳脊髄炎などが問題となる。

非ヘルペス性辺縁系脳炎 ヘルペス脳炎の調査の過程で，HSV PCR陰性，MRIで両側海馬・扁桃体病変を示す症例群として見いだされた。現在では，病因は多彩とされ，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，傍腫瘍性辺縁系脳炎/脳症，自己免疫性などが問題になっている。

■経過・予後

致命率は30%前後とされており，特に昏睡に至る深い意識障害，けいれんの重積，脳圧の亢進を認める症例の予後はきわめて不良である。後遺症としては，記憶障害，人格変化などの発現頻度が高い。

■治療

気道の確保，栄養の維持などの全身的管理がまず重

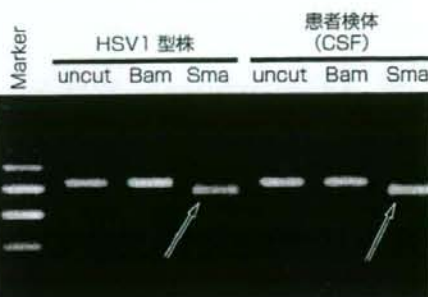


図9-60 PCR法による髄液からの単純ヘルペスウイルス(HSV1型)ゲノムの検出

患者検体(髄液；CSF)では，制限酵素Sma Iで切断され(矢印)，HSV1型と同定された。左側は対照とした患者でのHSV1型を示す(矢印)。

(鹿児島大学 柴鶴義人博士のご好意による)

要である。けいれん発作，重積にはフェニトイン，ジアゼパム，脳浮腫に対してはグリセロール，副腎皮質ステロイドを投与する。

抗ウイルス薬の投与 急性期におけるHSV増殖阻止を狙った抗ヘルペスウイルス薬(アシクロビル)が第1選択薬である。アシクロビル10 mg/kg，1日3回，14日間点滴静注を行う。この脳炎は主として単純ヘルペスウイルス(HSV)1型によるが，HSV2型による髄膜炎・脳炎，水痘，帯状疱疹に伴う脳炎にもアシクロビルは適応になる。遷延例に対しては，ピダラビンを追加する。

b 日本脳炎 Japanese encephalitis

■概念

日本脳炎ウイルスはコガタアカイエカにより伝播される。したがって，日本脳炎はこの蚊の発生時期と一致して7~9月に限定して発生する。ワクチンの普及

などで減少し、最近では年間数例前後、主として西日本地区でみられる。感染症法では、4類感染症(全数把握)に指定され、届け出が義務づけられている。なお、インドなどほかのアジア地域での本症は小児に好発するが、わが国では成人、高齢者に多い。

ほかのフラビウイルス感染 一方、日本脳炎ウイルスと同群のフラビウイルスによる脳炎として、オーストリアの中部ヨーロッパ脳炎、米国における西ナイル脳炎、セントルイス脳炎、ロシアでのロシア春夏脳炎などがある。

■臨床所見

一般的な経過は、発熱、倦怠感、頭痛に続いて意識障害、けいれんなどが出現し、髄膜刺激症候(項部硬直、Kernig徴候)も認める。好発部位は大脳皮質、大脳基底核、視床、黒質などで振戦、固縮を含む錐体外路症状がしばしば見いだされる。致死率は約30%、後遺症としては感情面の異常、人格変化、パーキンソニズムなどがみられる。

■検査所見

髄液所見では、圧の上昇、リンパ球、単球を主とした中等度の細胞増加、蛋白増加、糖正常を示す。脳波所見においては全般的徐波化がみられ、頭部CT・MRI所見で約70%において大脳基底核、視床、脳幹などの低吸収域あるいは異常信号域が認められている。

■診断

臨床所見、発生時期および疫学的事項を参考とし、日本脳炎ウイルスに対する血清抗体価(赤血球凝集抑制価(HI)、補体結合抗体(CF))の上昇、あるいは単一血清でのHI 320倍以上、CF 16倍以上が根拠となる。確定には、髄液からPCR法によるウイルスゲノムの検出、ELISA IgM抗体陽性などによる。

■治療

気道の確保、栄養の維持などの全身的管理がまず重要である。二次感染の予防のため広域抗菌薬の投与、けいれんに対してはフェニトインなどの抗けいれん薬、副腎皮質ステロイドの漸減投与を行う。

C 二次性脳炎 secondary encephalitis

麻疹、風疹、ムンプス、水痘、帯状疱疹などに伴って意識障害、けいれん発作を認める場合、いわゆる二次性脳炎と位置づけられる。感染後、あるいは傍感染性脳炎とも呼ばれる。通常、発疹、水疱出現後4~6日目ごろ発現し、髄液所見では中等度の細胞増加を示す。

■診断

診断には、発疹、水疱などの皮膚症状が有力な手がかりとなる。

D 狂犬病 rabies

狂犬による咬傷部から、その唾液腺で増殖している狂犬病ウイルスが侵入して発症する。わが国においては狂犬が駆逐され、狂犬病の発生はみられないが、2006年フィリピン滞在歴を有し、輸入感染症としての狂犬病患者2名が確認された。キツネ、ネコ、アライグマ、スカンク、コウモリなども保有動物である。

■臨床所見・診断

咬傷部の痛み、頭痛、不快感などの前駆症状に続いて、咽頭筋、呼吸筋の発作性攣縮が出現する。嚥下不能、呼吸麻痺で死亡する。診断には狂犬による咬傷の有無、咬んだ動物の脳組織中のウイルス抗原にNegri(ネグリ)小体(神経細胞内の好酸性封入体)を検出し、狂犬病に罹患していたことを確認する。咬傷を受けた者の約15%が罹患するにすぎないが、発病すれば死亡率は高く、潜伏期間にワクチン予防接種をし、狂犬病免疫グロブリンを投与する。また、疑わしい動物に咬まれたときは、傷をすぐに石けん水で十分洗浄したのち、同様な処置を行う。

G Reye(ライ)症候群

水痘、インフルエンザなどが引き金となってミトコンドリアの障害をきたす。アスピリンは発症の危険因子と指摘されている。小児に好発し、急速な脳浮腫と肝脂肪変性を主病変とし、髄液細胞増加を欠く。嘔吐、けいれん、意識障害、高アンモニア血症、血清AST、ALTの上昇などがみられ、致死率が高い。

インフルエンザの流行に伴う脳炎/脳症の報告が増加している。5歳以下の幼児に好発し、Reye症候群とスペクトラムを組む。

f 脳幹脳炎 brainstem encephalitis

脳幹脳炎は脳幹部に主座をもつ脳炎の総称であり、急性型、慢性型に分けられ、成因的にもウイルス感染、免疫機序の関与が推論されている。発熱、意識障害、顔面、舌下神経麻痺、小脳症状、錐体路症状などを主徴とする。髄液所見では細胞数増加、蛋白、免疫グロブリン増加を認める。

Bickerstaff(ビッカースタッフ)脳幹脳炎は眼筋麻痺など上部脳幹を病変主座とし、単純ヘルペス性脳幹脳炎では眼球運動障害は少なく、橋・延髄に好発する。鑑別疾患にはFisher(フィッシャー)症候群、多発性硬化症などが挙げられる。

一方、水痘などに伴ってみられる急性小脳性運動失調症は小児に好発し、予後良好な疾患である。

(庄司純史)

H. 多発性硬化症の鑑別診断

田中 優司 (岐阜大学神経内科・老年学分野)

犬塚 貴 (岐阜大学神経内科・老年学分野)

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: MS) には、特異的な診断マーカーは存在せず、現在においても、臨床症候と補助検査をもとに臨床診断が行われる。本邦ではおもに、厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班による多発性硬化症診断基準 (2003)、国際的には Poser の診断基準 (1983)¹⁾ や McDonald の基準 (2001)²⁾ が用いられている。これらの診断基準は、補助検査を活用しているが、基本的には、時間的・空間的多発性を示すこと、他の疾患を十分に除外することが重要である。

本稿では、除外すべき鑑別診断について述べる。

鑑別疾患 (表 1, 表 2)

MS の確定診断には、表 1 に挙げた疾患を除外するため、鑑別診断を進めることが重要である。

また、表 2 に挙げたような類縁疾患の鑑別を行うことも重要である。わが国の診断基準では、Devic 病、Balo 病は参考事項に含まれている。しかし、Devic 病の位置づけ (Devic 病については、本紙別稿を参照のこ

と) をはじめ MS の疾患概念、病型分類は、検査法の開発とともに変化しつつある。

臨床症候・検査所見による鑑別疾患 (表 3~表 7)

臨床症候や検査所見により留意すべき鑑別疾患⁴⁾ を示す。

視神経炎が疑われる場合、脊髄症候を示す場合、進行性の失調・脳幹症候を示す場合、頭部 MRI の異常所見を伴う認知障害・行動障害を示す場合、髄液中の oligoclonal band 陽性や IgG の増加を示す場合において、鑑別すべき疾患⁵⁾ を示す。

鑑別のポイント

MS の類縁疾患については、他稿を参照のこと。

1. 視神経炎

MS は視神経炎を高率に合併する。また視神経炎の 10~40% は MS に移行するとされる。視神経炎のみの症候であっても、潜在的

表1 多発性硬化症と鑑別すべき疾患 (文献4より一部改変)

1. 脳血管障害	脳梗塞, 脊髄梗塞, 動静脈奇形, 血管腫, 抗リン脂質抗体症候群など
2. 脳腫瘍・脊髄腫瘍	原発性腫瘍, 転移性腫瘍, 悪性リンパ腫など
3. 感染性疾患	脳膿瘍, 脳炎, 神経梅毒, 結核腫, 硬膜外膿瘍, HTLV-1 associated myelopathy (HAM), HIV 感染症, Lyme 病, 進行性多巣性白質脳症, Whipple 病など
4. 非感染性炎症性疾患	急性小脳炎, 横断性脊髄炎, 神経サルコイドーシス, 神経パーチエット病, 神経 Sweet 病, アトピー性脊髄炎, 傍腫瘍性脳脊髄炎, 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連症候群, Isolated angitis of the CNS など
5. 代謝性疾患	Wernicke 脳症, 亜急性性連合性脊髄変性症 (ビタミン B ₁₂ 欠乏症), Leigh 脳症, Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS), Leber 病などのミトコンドリア病, Lysosomal 病など
6. 内科疾患に伴う神経障害	全身性エリテマトーデス, シェーグレン症候群, 抗リン脂質抗体症候群, 結節性多発動脈炎などの膠原病
7. 変性疾患	脊髄小脳変性症, 運動ニューロン疾患, 家族性痙性対麻痺, 各種の白質ジストロフィーなど
8. 脊椎疾患	変形性頸椎症, 後縦靭帯骨化症, 椎体椎間板炎など
9. 中毒性疾患	Subacute myelo optic neuropathy (SMON), 5-FU, サイクロスポリン, FK-506 による脳症など
10. その他	脊髄空洞症など

表2 多発性硬化症の類縁疾患 (文献6より一部改変)

Balo 同心円硬化症
Devic 病 (視神経脊髄炎)
Marburg 病
Schilder 病
単巣性の症候群
視神経炎
炎症性脳幹症候群
横断性脊髄炎
急性散在性脳脊髄炎

表3 視神経炎が疑われる場合

視神経炎 (再発性, 特発性)
サルコイドーシス
全身性エリテマトーデス
シェーグレン症候群
抗リン脂質抗体症候群
神経パーチエット病
感染症 (HIV, Varicella-zoster virus, Cryptococcus, Toxoplasmosis, Syphilis, Histoplasmosis)
ビタミン B ₁₂ 欠乏
網膜動脈閉塞
網膜剝離
急性緑内障

表4 脊髄症候を示す場合

急性

特発性横断性脊髄炎
硬膜外膿瘍
脊髄動静脈奇形
感染症 (Mycoplasma)
膠原病
脊髄硬膜外血腫

進行性

脊柱管狭窄症
脊髄空洞症
感染症 (HTLV-1, HIV)
銅欠乏症
ビタミン B₁₂ 欠乏症
脊髄動静脈奇形
家族性痙性対麻痺
副腎脊髄ニューロパチー
硬膜外膿瘍
脊髄静脈瘻

表5 進行性の失調・脳幹症候を示す場合

急性

脊髄小脳失調症
Wernicke 脳症
ビタミン E 欠乏症
ウイルス性もしくは感染後 (自己免疫性) の
脳炎

脳幹症候を示す場合

脳血管障害
Cerebral autosomal dominant arteriopathy
with subcortical infarcts and leukoence-
phalopathy (CADASIL)
重症筋無力症
脳幹腫瘍

表6 頭部 MRI の異常所見を伴う認知障害・行動障害を示す場合

異染性白質ジストロフィー
副腎白質ジストロフィー
ウイルス性脳炎 (単純ヘルペスなど)
感染後の (自己免疫性) 脳炎
HIV 感染症
全身性エリテマトーデスに伴う中枢神経病変 (CNS lupus)
進行性多巣性白質脳症
Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
(CADASIL)

表7 髄液中の oligoclonal band 陽性や IgG の増加を示す場合

感染症

亜急性硬化性全脳炎
ウイルス性脳炎 (一時的)
HIV 脳症

自己免疫性炎症性疾患

全身性エリテマトーデスに伴う中枢神経病変 (CNS lupus)

変性疾患

副腎白質ジストロフィー

なMSの病巣の存在についての検索が必要である。脳脊髄MRI、電気生理学的検査、髄液検査などを行う。

2. 脳血管障害

脳梗塞は、高齢者に多く、単巣性で急性発症であり、病変が脳血管支配領域に一致する。脳梗塞では、急性期の頭部MRIの拡散強調画像でのApparent Diffusion Coefficient (ADC) 値の低下を示し、髄液検査では異常所見を示さない。一方、MSの脱髄巣は、脳室の長軸に対して垂直な卵円形であることが多い。さらに、通常の脳血管障害では、皮質直下や脳梁などの病変はほとんど認めることが少ない。頭部MRIなどで矢状断、前額断の撮像が参考になる。

3. 脳腫瘍・脊髄腫瘍

脳腫瘍や脊髄腫瘍は、進行性の経過、単巣性の病変を示すことで鑑別される。しかし、MSでもMRIで腫瘍類似の画像所見を呈し、tumefactive MS lesionの型をとることがある⁹⁾。tumefactive MSでは腫瘍性疾患が疑われ、脳生検ではじめて診断されることがある。脳生検はMSを増悪させる可能性もあり、SPECTやPETなどの機能画像も参考にされている。

また、腫瘍性疾患の中でも、脳原発の悪性リンパ腫は、多発性病変を呈しうること、自然経過で寛解する可能性があること、ステロイド反応性があることから、鑑別上、きわめて重要である。MSの脊髄病変においても浮腫性変化が強いときは、腫瘍性疾患との鑑別が重要である。

4. 感染性疾患

感染性疾患の中では、脳膿瘍、神経梅毒、結核腫、クリプトコッカス髄膜脳炎、HTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM)、進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leuko-encephalopathy: PML) などが鑑別の対象になる。感染性疾患では、一般に発熱、頭痛などの臨床症状に加え、髄液細胞数の増加などの検査所見を示すが、これらの所見を強く認めない症例や自然経過でも再発・寛解を繰り返す症例があり、鑑別に注意を要する。

脳膿瘍では、化膿性病巣から炎症が波及し、脳実質内に膿貯留をきたしたものであり、原因疾患として耳鼻科疾患や心疾患が多い。画像診断で、頭部MRIにてリング状の造影効果を認めることがある⁹⁾。MSでは、リング状の増強効果が灰白質に面した部分で欠けている特徴があり、“open-ring imaging sign”と呼ばれ、鑑別に有用とされる。

神経梅毒では、MSとの鑑別に血清・髄液の梅毒反応が有用である。

HAMでは、臨床症状として、進行性痙攣性対麻痺、排尿障害などを呈する。MSとの鑑別に血清・髄液のHTLV-1抗体価が有用であるが、HTLV-1ウイルスの浸淫地では鑑別に難渋することが多い。

PMLは、宿主の免疫機能低下 (悪性腫瘍、自己免疫疾患、ステロイドの投与など) 状態で、JC virusの感染により発症する疾患である。JC virusには成人の70%以上が感染しており、腎臓に無症候性に持続感染しているが、免疫能の低下で活性化されPMLを発症する。画像診断で、頭部MRIにて白質に多巣性病変をきたし、MSとの鑑別に難渋す

ることがある。MSとの鑑別には、髄液のJC virus (PCR)、脳生検が施行される。

5. 神経ベーチェット病

ベーチェット病は、口腔内アフタ、ぶどう膜炎、外陰部潰瘍などを特徴とする再発性炎症性疾患である。本邦では、3:1と男性に多い。ベーチェット病の約11%に中枢神経病変を合併する。眼の症候は、前眼部病変・ぶどう膜炎・網膜血管炎による霧視・視覚障害を特徴とする。神経ベーチェット病では、中枢神経症状の再発と寛解を繰り返し、MSと類似した経過をたどることが多い。ベーチェット病の中枢神経病変は、脳実質に起因する実質性中枢神経系障害(約80%)と血管病変などに起因する非実質性中枢神経系障害(約20%)に大別される。実質性中枢神経系障害は、発症が発作的で数日続くものが多いが、緩徐進行性のものがある。また1回以上発作を繰り返す症例が30%認められる。部位としては、脳幹、とくに中脳を中心とする病変がよく認められる。また、活動性と一致して、髄液の好中球増加、髄液IL-6活性の上昇がみられる。MSとの鑑別には、身体症候(粘膜潰瘍、アフタ、眼病変)などの確認、HLA-B51、血中Von Willebrand因子、IgD測定などが参考になる。また、神経ベーチェット病では、神経症候の出現時期に眼症状や他の特徴的な症候を伴っていないことが多いとされ、鑑別が困難な場合がある。

6. 神経Sweet病

神経Sweet病は、浮腫性紅斑、発熱、全身倦怠感などを主徴とする、全身性炎症性疾患である。紅斑は有痛性で境界明瞭であり、

生検で好中球の浸潤を認め、ステロイド反応性である。Sweet病には神経合併症の報告が散見されるようになり、久永らにより診断基準⁷⁾が作成されている。神経症候はステロイドまたは非ステロイド系抗炎症薬が有効であり、皮膚症候は境界明瞭な有痛性隆起性紅斑をきたし、血管炎を伴わない好中球浸潤を特徴とする。ベーチェット病にみられる血管炎や皮膚症候、ぶどう膜炎はみられない。検査所見では、HLA-Cw1またはB54を示し、B51は示さない。画像所見では、ベーチェット病では基底核、脳幹に好発するのに対し、中枢神経系のさまざまな部位に散在性に出現する。MSとの鑑別には、皮膚症候、皮膚生検所見などの確認、HLA-Cw1またはB54などが参考になる。とくにHLA-Cw1は、神経症候のないSweet病、神経ベーチェット病に比して、神経Sweet病に有意に高率に出現するとされる。

7. 神経サルコイドーシス

サルコイドーシスは、全身性の肉芽腫性疾患である。サルコイドーシスの約5%に神経系合併症がみられる。眼の症候は、ぶどう膜炎やサルコイド結節による視力・視野障害である。神経サルコイドーシスは脳底部を障害することが多く、視床下部、下垂体に好発し、尿崩症や下垂体機能低下症を呈することがある。脳実質以外にも、髄膜や血管周囲に肉芽腫性病変をしばしば認める。脊髄病変は頸髄・胸髄領域に好発する。神経サルコイドーシスは、脊髄MRIの造影画像で、髄膜からVirchow-Robin腔に沿って髄内に広がる三日月形の造影効果が特徴的とされる⁸⁾。MSとの鑑別には、全身性の所見(とくに肺病

変)の検索,血液のAngiotensin-converting enzyme (ACE),リゾチーム,髄液ACEの測定などが参考になる。

8. 膠原病

全身性の炎症性疾患である,全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群などでは,中枢神経系においても,血管炎や液性因子による炎症をきたし多彩な神経合併症を引き起こす。全身の炎症の活動性と一致して中枢神経症候を合併することが多く,中枢神経系内に多発性の病変をしばしば認める。MSとの鑑別で,とくに日本に多い視神経脊髄型の病変の組み合わせは,全身性エリテマトーデス,シェーグレン症候群,抗リン脂質抗体症候群(Antiphospholipid syndrome: APS)などでみられ注意を要する。MSとの鑑別には,発熱,関節痛,皮膚症状といった臨床症状や,赤沈,CRP, γ グロブリン,抗核抗体などの自己抗体などの検査所見が参考になる。

シェーグレン症候群では,その活動性の判断が困難な場合や,MS類似の多発性の病変が脳・脊髄・視神経にみられる場合があり,MS(とくに一次進行型)ではシェーグレン症候群の診断基準を満たす症例が多いなど,鑑別がときに困難である。

APSは,リン脂質に対する抗体が持続的に検出され,動・静脈血栓症,習慣性流産,血小板減少症などの血栓症を呈する疾患である。さらに基礎疾患の明らかでない一次性と,全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性疾患を合併する二次性に分類される。抗リン脂質抗体としては,ループスアンチコアグラント,抗カルジオリピン抗体,抗カルジオリピン・ β 2グリコプロテインI複合体抗体など

が測定されている。Cerveraらにより診断基準⁹⁾が作成されている。臨床的基準として血栓症もしくは妊娠状態での異常,検査基準として抗リン脂質抗体が持続性に検出されることがあげられている。Cuadradoらは,APSの診断基準を満たしMS様の神経所見・MRI画像所見を呈した症例を検討し,全例女性であり,27例中19例がSLEまたはAPSに関連した症候がみられ,臨床的にはMSとAPSを鑑別することが困難であると報告している¹⁰⁾。一方,MSにおける抗リン脂質抗体の陽性頻度は高くはないとも報告されている¹¹⁾。

9. 中毒性疾患

薬剤では,5-fluorouracil (5-FU),carmofur,cyclosporin,FK-506などでは,びまん性もしくは多巣性の白質脳症をきたすことが報告されている。これらの薬剤使用の既往がないか,確認することが重要である。

ま と め

以上,代表的な鑑別疾患を挙げた。

MSの特異的な診断マーカーは存在せず,現在においても,臨床症候と補助検査をもとに臨床診断が行われる。臨床では鑑別診断に苦慮する症例にときに遭遇する。有効な検査法の確立が望まれる。

Devic病(視神経脊髄炎)については,MSとの異同について検討がすすめられている。

文 献

- 1) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al.: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 13, 227-231, 1983.
- 2) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 50, 121-127, 2001.
- 3) 石橋 哲, 神田 隆: 多発性硬化症の鑑別診断. *Modern Physician.* 24, 1856-1859, 2004.
- 4) Miller AE, Coyle PK: Clinical features of multiple sclerosis. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 10, 38-73, 2004.
- 5) Rinker JR, Cross AH: Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 13, 13-34, 2007.
- 6) Ernst T, Chang L, Walot I, et al.: Physiologic MRI of a tumefactive multiple sclerosis lesion. *Neurol.* 51, 1486-1488, 1998.
- 7) 久永欣哉, 糸山泰人, 岩崎祐三: 神経 Sweet 病の臨床的特徴と診断基準. 厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究平成 15 年度総括・分担研究報告書, 176-179, 2003.
- 8) 石橋 哲, 神田 隆: 多発性硬化症の画像診断. *Clinical Neuroscience.* 22, 806-808, 2004.
- 9) Cervena R, Piette JC, Front J, et al.: Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 46, 1019-1027, 2002.
- 10) Cuadrado MJ, Khamashta MA, Ballesteros A, et al.: Can neurological manifestations of Huges (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? : analysis of 27 patients with review of the literature. *Medicine.* 79, 57-68, 2000.
- 11) Sastre-Garriga J, Reverter JC, Font J, et al.: Anticardiolipin antibodies are not a useful screening tool in a nonselected large group of patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 49, 408-411, 2001.

多発性硬化症 multiple sclerosis; MS

【多発性硬化症とは】

多発性硬化症 (MS) は、中枢神経の主に髄鞘を標的とした自己免疫性慢性炎症性疾患である。病変は多巣性かつ年余にわたり出没し、多彩な神経症状を呈するに至る。このような経過を示す再発寛解型の病型がもっとも多く、次第に寛解期が不明瞭化して増悪進行する二次慢性進行型に移行することが多い。一方、発症時より慢性進行性の経過をとる一次性慢性進行型が知られ、日本人ではMSの5%と欧米の10~30%に比し少ない。

疫学

欧米白人でのMSの有病率は40~100/10万人であるのに対し、わが国の有病率は7.7/10万人(2004年全国疫学調査, 吉良¹⁾)とされる。このうち大脳・小脳に病変をくり返す通常型 (common form; CMS) (古典型・西洋型ともいう) が80%を占め、視神経と背髄に主たる病変を生じる視神経脊髄型 (optic-spinal form; OSMS) が20%とされる。これまで欧米に比しOSMSの比率が高いことが、わが国のMSの特徴とされてきた。OSMSの中核の一群は、最近、その病因がCMSとは異なる可能性を示唆する知見が見いだされ、至適治療を考えるうえでも注目を浴びている。

背景病因

①遺伝的要因: MSの発症には遺伝要因もある。一卵性双生児のほうが二卵性双生児より発症の比率が高い。視神経脊髄型はアジア・アフリカ系人種に多い。一方、古典型は白人に多い。

②地理的要因: MSは高緯度地域に多い。高緯度地域の環境要因として、日照時間とビタミンD₃産生との関連、微生物の生存環境、ライフスタイルの差などが考察されている。また最近、日本では北に行くほどCMSの比率が増加しており、OSMSの発症には変化がないことから、CMSの発症が比較的急速に増加していると考えられる。とくに若い女性での増加が著しく、西欧化・近代化した生活様式の変化など環境要因が疾患感受性と病像に大きく影響していると考えられる。病像自体は全体に軽症化してきている。

③免疫学的要因: CMSはミエリン塩基性蛋白やプロテオリピッド蛋白などの髄鞘抗原を標的とする。CD4陽性T細胞による自己免疫学的機序が考えられてきた。すなわち、髄鞘抗原と分子相同性を有するウイルス感染など、何らかの要因により、 γ -インターフェロンを産生するTh1細胞が活性化されて炎症を惹起すると考えられ、治療にTh1からTh2型反応へのシフトを促す薬剤が用いられる。

臨床的特徴

MSの発症は15~50歳に多い。男女比は1:2~3で女性に多い。誘因として、過労・ストレス・感染などがあげられ、通常は数日から数週の経過で視力低下、運動麻痺、感覚障害、排尿排便障害、小脳失調、脳幹症状がさまざまな組み合わせで認められる。

検査上、MSの特徴的変化としては、髄液IgGの増加およびオリゴクローナルバンド (oligoclonal band; OB) の出現がある。高感度測定法では、OBはCMSの70%以上に陽性であるが、OSMSでの出現頻度は低い。

MSの診断や経過を追ううえでMRIはもっとも有用な検査である。T2強調画像・FLAIR画像で、