

前葉病変・脳幹の左右にまたがる境界明瞭な病変、側脳室に接する病変、大脳白質の楕円形病変 (ovoid lesion)、境界明瞭で濃度が均一の病変を認めることが特徴である。また、潜在性の病変検出に視覚誘発電位、体性感覚誘発電位などの電気生理学的検査も有用である。

治療

発症の急性期には副腎皮質ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン1,000mgの3日間点滴静注)を行う。その後経口プレドニン®の漸減投与を行う。これにより、急性期の血液脳関門の破壊を修復し、急性期の短縮が期待される。再発予防として、わが国ではインターフェロンβ-1a, 1b製剤が唯一選択可能な薬剤である。欧米では本剤により再発率が50%減少したとされ、2,000人を対象としたわが国の治験でも約30%の再発率減少が得られた。インターフェロンの早期導入がその後の予後に良好な経過をもたらすとすとの調査結果がでたことから、McDonaldのMRIを取り入れた診断基準が広く使われることになった²⁾。

欧米ではこのほか、酢酸グラチラマー (コバクソン®)、ミトキサントロン (ノバントロン®) が認可され、γ-グロブリン製剤、リツキシマブ、ナタリズマブ (Antegren®) も治験が進んでいる。

プレドニン®は急性期を短縮する効果が認められるが、長期的に再発率や障害の進行度を変える効果はないとされてきた。しかし、わが国ではステロイド薬の減量に伴い再発する例をしばしば経験し、またインターフェロンβの予防効果がない例が報告されていた。最近、このような例の多くが抗Aquaporin-4抗体 (AQP4-Ab) 陽性のOSMS (欧米のneuromyelitis optica; NMO) であることが明らかになった。

AQP4-Ab (+) OSMSは、中高年女性に高度の視力障害および脊髄病変を生じ、再発が多い機能予後の悪い一群で、MRIで脊髄に3椎体長以上の長大病変を呈するものである (表1)。この一群では、ほかの自己免疫疾患に伴う自己抗体が併存したり、病理学的に、脊髄皮質・髄質の壊死軟化、好中球・好酸球浸潤、血管壁の肥厚と免疫複合体や活性化補体の沈着が見られ、何らかの液性因子が関与すると思われる。2004年に、このような特徴をもつ例では疾患特異的な自己抗体NMO-IgGが存在することが明らかになり³⁾、NMO-IgGはaquaporin 4水チャネル分子を認識するものであることから、わが国のOSMSでも多数例についてAQP4-Abが解析され、MSとは病因の異なる一群としての位置づけが確立しつつある⁴⁾。この群ではプレドニン®の少量長期投与に加え、アザチオプリンなどの免疫抑制薬や血漿交換療法が併用される。

表1 AQP4-Ab 陽性例の特徴

| | |
|------------------|---|
| 陽性例 (男性/女性) | 115例 (13/102, 女性 88.7%) |
| 検査時年齢 | 50.17 ± 15.46 |
| 発症時年齢 | 43.94 ± 15.91 |
| EDSS スコア | 5.61 ± 2.30 |
| 初発部位 | 視神経: 32, 脊髄: 33, 大脳: 5, 脳幹: 5 |
| MRI | Long cord lesion (LCL): 95 (84%) (うち萎縮23), 大脳: 74 (68%), 脳幹: 8 (11%) |
| 失明/高度視力障害 | 49 (46.2%) |
| 年間平均再発回数 | 3.64 |
| 自己抗体/免疫疾患 | 36 (43.9%) |
| Oligoclonal band | 12 (12.8%) |

NOTE

NMO-IgG/抗aquaporin 4 抗体

Neuromyelitis optica (NMO=再発性Devic病) およびNMOと臨床的特徴が一致するわが国の視神経脊髄型多発性硬化症 (opticospinal multiple sclerosis ; OSMS) の特異的診断マーカーとされる抗体である。2004年にMayo ClinicのLennonらが、NMO患者血清中に、マウス脳組織の軟膜・軟膜直下、小血管周囲に特異的に反応するIgG抗体を発見し、2005年には、NMO-IgGがaquaporin 4 水チャネルを認識する抗体であることを明らかにした。わが国のOSMSの60~70%でも本抗体が陽性で、臨床的特徴もNMOと一致することから、CMSとは異なる疾患単位と考えられるようになっている。再発予防にインターフェロン β は効果が乏しい。

参考文献

- 1) Kira J : Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol*, 2 : 117-127, 2003
- 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) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 364 : 2106-2112, 2004
- 4) Tanaka K, Tani T, Tanaka M et al : Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. *Multiple Sclerosis*, 13 : 850-855, 2007

(田中恵子)

D. 多発性硬化症の髄液診断学

田中 恵子 (金沢医科大学脳脊髄神経治療学(神経内科学))

多発性硬化症 (Multiple sclerosis : MS) の診断においては、高画質の MRI が広く使用されるようになったため、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) の診断上の有用性は以前ほど高くはない。しかし、髄腔内での immunoglobulin G (IgG) の産生亢進や oligoclonal band (OCB) の検出は、神経組織に対する免疫反応が生じていることを示す重要な根拠となるものである。IgG 産生亢進あるいは OCB は他の炎症性神経疾患でも陽性になることがあり、MS に特異的ではない。しかしながら、非炎症性中枢神経疾患との鑑別、たとえば MRI での大脳病変が動脈硬化を背景にした脳血管障害のみと診断するのか、脊椎疾患を伴う脊髄病変が骨棘や椎間板による圧迫性変化のみと考えてよいのかなど、しばしば臨床の場で判断に迷う場合に威力を発揮する。

OCB は、血清から髄腔内に移行した免疫グロブリンではなく、中枢神経系で産生されたものであることから、神経組織に存在する抗原に対して特異的に産生された抗体と考えられる。しかしながら、その対応抗原ははっきりせず、病態への直接的関与については不明とされる。OCB は通常型 MS (conven-

tional MS : CMS) では高頻度に検出され、MS における診断的価値は高い。一方、視神経脊髄型多発性硬化症 (optic-spinal multiple sclerosis : OSMS/neuromyelitis optica : NMO) では陽性率は極めて低い¹⁾。

OSMS/NMO は、従来から、①発症年齢が高い、②女性の比率が極めて高い、③再発頻度が高い、④高度の視神経障害を呈する、⑤ MRI で頸髄から延髄に広がる病変や胸髄を中心とした 3 椎体長以上にわたる長い病変が認められ、大脳・小脳病変が MS の典型像とは異なる、⑥病理学的に脱髄所見に加えて、軸索変性、白質・灰白質での組織の壊死による空洞形成、血管壁肥厚・ヒアリン化、血管周囲の浸潤リンパ球に好中球・好酸球がみられ、急性期の脱髄病巣では IgG や補体の沈着がある、⑦他の自己免疫疾患に出現する各種自己抗体が出現しやすいなどの特徴から、液性免疫が介在する病態機序が考えられてきた²⁾。最近、本病型では血清中に NMO-IgG/抗アクアポリン 4 抗体 (AQP4-Ab) が高頻度かつ特異的に検出されることが明らかになり、液性因子が重要な役割を担うことが裏付けられ、CMS とは病態が異なる疾患である可能性が考えられている。OSMS/NMO

表 1

| |
|---|
| 髄腔内 IgG 合成量 (mg/日) |
| $[(\text{IgG}_{\text{CSF}} - \text{IgG}_{\text{serum}}/369) - (\text{Alb}_{\text{CSF}} - \text{Alb}_{\text{serum}}/230)] \times (\text{IgG}_{\text{serum}}/\text{Alb}_{\text{serum}}) \times 5$ |
| (正常値: 6 mg/日>) |
| IgG index |
| $\text{CSF IgG}/\text{serum IgG} \div \text{CSF albumin}/\text{serum albumin}$ |
| (正常値: 0.73>) |

では、CMS に比し、髄液細胞数・蛋白量とも増加が目立つが、髄液中の AQP4-Ab は、血清での力価勾配によって検出されることから、末梢リンパ系で産生される抗体であると考えられる。

髄液細胞

CMS では、急性期でも髄液細胞数が 50/mm³ 以上になることは少ない。その多くは Tリンパ球であるが、Bリンパ球も少数ながら認められる。とくに若年 CMS 患者では急性期に 66% の例で細胞増多がみられ、13% は血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) の破綻による血液からの流入があるとされる²⁾。浸潤 T 細胞は、CD26 陽性細胞など活性化したメモリー T 細胞が多い。また、炎症巣でミエリン抗原などに対してオリゴクローナルに増加した CD8 陽性 T 細胞がみられることを反映して、CSF でもミエリン抗原特異的 T 細胞が control よりやや多いとされる。B 細胞の増加と重症度や進行性の経過との間に関連があるとする報告もあるが、個人差が大きく議論の余地がある。

OSMS/NMO では、急性期に CMS より髄液細胞数の増多を認めることが多い (>

50/mm³)。多くはリンパ球であるが、好酸球が検出されることもある。

髄液蛋白

1. 総蛋白

通常、血清蛋白が正常である限り、髄液蛋白が 100 mg/dl を超えることはないが、炎症あるいはその他の原因で BBB が破綻すると、髄液中での蛋白・糖・乳酸あるいはミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein: MBP) などの含量が増加する。BBB 破綻の指標として、CSF/血清中のアルブミン比が用いられる。

2. IgG

IgG の定量は MS の診断基準にも取り入れられている。健常人の髄液中 IgG 濃度は 1~5 mg/dl であるが、MS では増加していることが多い。血清に比し髄液中で IgG の産生が亢進していることを示す、IgG synthesis rate は表 1 の数式で算出される。

また、IgM や補体の産生量についての検討もあり、再発寛解型 MS での CSF IgM index は MRI T1 および T2 病巣の広がりおよび脳の萎縮と関連し、補体 C3 index は

T2 病巣と関連, また二次進行型では脳室周囲 T2 病巣と関連するなどの報告がある³⁾。

3. Oligoclonal band (OCB)

OCB の CMS における診断的価値は高い。OCB の検出には以前はアガロースゲル電気泳動法が用いられたが, false positive は避けるものの検出感度が劣ることから, 等電点電気泳動法 (isoelectric focusing: IEF) が用いられるようになった。IEF を用いた OCB の検出は, 髄液と, 同時に採取した血清とを同じ条件で荷電勾配による電気泳動法を用いて泳動し, 抗ヒト IgG 抗体を用いてゲル内で免疫沈降させた後に銀染色を行う。血清検体にはなく CSF でしかみられないバンドが 2 本以上ある場合に陽性と判断される。この方法で clinically definite MS の濃縮 CSF を用いた場合の陽性率は 95% 以上, 非濃縮の CSF では 85% が陽性とされる⁴⁾。一方, OSMS/NMO では 15~30% と, 陽性率は低い⁵⁾。濃縮しない CSF を用いた等電点電気泳動法で 4 本以上のバンドがみられる場合を陽性として, sensitivity は 50%, specificity は 96~94% とされる⁶⁾。OCB は MS に特異的に検出される訳ではないが, 初期の MS の診断に有用であり, 小児の MS 初期では 92% に陽性で, 経過中さらに陽性率が上昇する。とくに小児の場合は, 急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) との鑑別に重要な検査となる。当初 CSF のみに出現するバンドが 1 本しかみられなくても, 2/3 の症例ではその後の 6 ヶ月間に複数みられるようになる⁷⁾。

CMS でも, 初回発症時には OCB が検出

されず, 再燃を繰り返した後に検出されるようになることがある。しかし, いったん陽性になると, その後寛解期になっても陽性が続く。また, 一次進行型 MS では症候からの鑑別が難しいが, この際も OCB は診断上有用である。しかしながら, 143 例の MS を 5 年間追跡した調査では, CSF OCB の有無, およびバンドの数は経過の善し悪しや MS の進行と関連がみられなかったとの報告がある⁸⁾。

クリプトコッカスなどによる髄膜脳炎や ADEM などでは, 一過性に陽性になっても炎症が終息すると陰性化することから, 鑑別に役立つ⁹⁾。HTLV-1 関連ミエロパチー (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) や亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) では持続的に陽性になる場合がある。

OCB を形成する IgG が認識する抗原は, さまざまな神経組織成分・ウィルスなどの微生物成分などが考えられているが, 多くの詳細な解析にもかかわらず, いまだ病因として同定されたものはない。

通常 OCB の light chain は kappa 型が主体を占め, lamda 型の場合は特異性に乏しいとされる。また, 遊離の light chain は血清中に存在するものはすぐ腎排泄されるため, CSF で検出されれば, intrathecal synthesis を指示する指標となる¹⁰⁾。

IgA あるいは IgM 型 OCB が検出されるときは polyclonal であることが多い。小児では IgM 型 OCB もみられるが, 成人では急性期に IgM 型 OCB が検出されることがあり, 直前の抗原暴露を疑わせるとされる。

少数例での検討ながら, IgM 型 OCB が検

出される例では重症例が多いことが報告された¹¹⁾。一方で、否定的な論文も発表されており、clinically isolated syndrome (CIS) の42例 [うち IgM 型 OCB を検出した例は31例 (74%)] を平均60ヵ月追跡し、再燃例、非再燃例の間で CSF-IgM synthesis, IgM-OCB には差がなかったとするものもある¹²⁾。

抗 AQP4 抗体

OSMS/NMO の特異的診断マーカーとされる NMO-IgG/抗 AQP4 抗体は末梢リンパ組織で産生されると考えられ、血清での力価に並行して髄液中でも 1/500 程度の力価で検出される。本抗体の病態への関与は明らかではないが、疾患活動性と並行して推移すること¹³⁾、本症脊髄の病変部位では早期から広汎に AQP4 が消失していることが報告されている¹⁴⁾。我々は、AQP4 抗体を含む IgG を AQP4 を発現させた培養細胞に添加することで、細胞の水の取り込みの状態が変化することを示した¹⁵⁾。AQP4 は神経組織内の小血管周囲や脳表や脳室壁など髄液腔に接する部位のアストロサイトの突起先端に発現することから、抗体がこれらの部位での AQP4 に作用して神経組織に傷害を与える可能性が考えられている。

その他のバイオマーカー

MS における髄液でのバイオマーカーとしては、IgG 産生量や OCB 以外にもさまざまな観点での検討がなされている。一部は末梢

組織での炎症を反映したサイトカインや接着因子の変化であったり、脳梗塞や神経変性その他の病態でも検出されるミエリンなどの神経組織の崩壊産物であったりする。これらのマーカーは、MS 特異的ではないが、MS の疾患活動性や BBB の破綻を推測する指標として利用可能で、ミエリンやオリゴデンドロサイトの崩壊マーカーである TNF- α 、各種サイトカイン (IL-1, 2, 4, 6, 10, 15, 18 など)、活性化細胞に発現し分泌される接着因子である可溶性 ICAM-1、炎症巣にリクルートされた細胞グループを示すケモカイン・ケモカイン受容体などが解析されている。

また、ミクログリアやアストロサイトが活性化された場合、inducible nitrous oxide synthase (iNOS) が誘導されて放出される nitric oxide (NO) は軸索変性や軸索の伝導ブロックに関連するとされる。また、軸索の損傷時には neurofilament が増加し、髄液中のリン酸化された neurofilament heavy chain (NfH^{S135}) については、3年の経過観察で、一次進行型および二次進行型 MS の59%で、再発寛解型 MS の14%で増加し、軸索変性の進行および身体障害度の程度ともゆるい相関があったとする報告がある¹⁶⁾。

チュブリン、S110b 蛋白、14-3-3 蛋白、非リン酸化ニューロフィラメント、glial fibrillary acidic protein (GFAP) もグリア増生や軸索変性を反映して増加がみられ、障害度の高い MS 症例の CSF では GFAP が増加していること、一方、S110b 蛋白は一次・二次進行型 MS より再発寛解型 MS でより高く、病理学的にも急性期病巣に多く存在することなどが報告されている¹⁷⁾。

また急性期の活動性の指標として、活性化

マクロファージから産生されるネオプテリンや $\beta 2$ ミクログロブリン, HLA class I soluble α -chain, caspaseなどのprotease活性, 活性化補体c5-9, nitrite, nitrateなどの増加が報告されている。

免疫動態に関連するパラメーター

髄液中ではさまざまなサイトカイン, 接着因子や各種抗体などが検出されるが, MSに特異的とされるものはなく, 炎症細胞浸潤量と関連する, 炎症の活動度を推定する指標として用いられることが多い。しかし, それらの因子の存在パターンや, 炎症過程で出現する抗原の解析がその背景病態を推察する上で有用な情報をもたらす。

1. 抗体

myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) は実験的アレルギー性脳脊髄炎 (experimental allergic encephalomyelitis: EAE) におけるimmunodominant targetになっており, ヒトMSの約50%で抗MOG抗体が髄内で産生されることが知られている。抗MOG抗体陽性MSでは, CSFで細胞数の増加, IgGの産生が目立つ場合が多い。病理学的にも, MSのplaqueにMOG特異的IgGが沈着している。一方で, 抗MBP抗体はMSに特異的にみられるものではないことも知られている¹⁸⁾。

Bergerらは, 多数のclinically isolated syndrome (CIS) 例でCSF中の抗MBPおよび抗MOG抗体を検討した。103例中22

例に抗MBP抗体および抗MOG抗体が検出され, 42例は抗MOG抗体のみ, 39例は両抗体とも陰性であった。このうちclinically definite MSになったのは, 両抗体陽性の22例中21例(95%), MOG陽性の42例中35例(83%)であったが, 両抗体陰性では39例中9例(23%)のみであったことから, これらの抗体がMSの発症に関連する可能性を提示した¹⁹⁾。しかしこれらの抗体との関連を否定する論文もある^{20,21)}。

2. サイトカイン・ケモカイン

中枢神経系での各種炎症性疾患では, 病巣内およびCSFに免疫グロブリンを産生するB細胞の浸潤がみられる。これらのB細胞は, 抗原刺激を受けることで, major histocompatibility complex (MHC) class IIや, 補助刺激分子であるB7-1やB7-2, LFA-1や3, ICAMなどを発現し, BBBを構成する血管内皮細胞側も接着因子の発現が増加して親和性が増し, 神経組織内に浸潤する。これらの細胞からはさまざまなproinflammatory cytokineが産生される。中でも, TNF- α は, 疾患の活動度, BBBの破綻の指標となり, ミエリンやオリゴデンドロサイトの障害にも関わるとされる²²⁾。このほか, IL-1, IL-2, IL-10, IL-15, IL-18はTリンパ球の制御に, IL-4, IL-6, IL-10などはB細胞の抗体産生への関与が考えられている。

また, 急性期の病巣では, 特定の抗原に反応するCD4+T細胞が浸潤しており, 浸潤T細胞からはIL-3, IL-4, IFN- γ などの産生がある。

MSのCSFでは可溶性HLA-Iと可溶性

HLA-Gが増加している。MSの再燃時にはCSFで可溶性HLA-Iが増加し、寛解時には可溶性HLA-G, IL-10が増加している²³⁾。可溶性HLA-IIはMSの45%に認められ、MSの病因への関与を考える報告もあるが²⁴⁾、疾患活動性とは関連しない。

ケモカイン/ケモカイン受容体の解析についても多数の報告がある。CSFに存在するT細胞とB細胞では、CXCL10 (IP-10) およびその受容体であるCXCR3が発現している²⁵⁾。これらの細胞は活性化したメモリー細胞に属し、Th1/Tc1タイプである²⁶⁾。これらの細胞は活動期の病巣および活動期のCSFにリクルートされており、IFN- γ を産生してCXCL10を誘導すると考えられる。一方、急性期を過ぎると、CMSにおいてもNMOでも、CSFにはCCL2 (MCP-1)が増加してくる。このほか、fractalkine (CX₃CL1) およびその受容体、CCL17, CCL19, CCL12なども増加し、樹状細胞のリクルートに関与しているなどの報告がある。

従来MSでは、炎症を惹起するリンパ球はIFN- γ を産生するTh1/Tc1であるとされてきたが、最近、IL-17を産生するTh17のほうが重要な炎症惹起細胞であることが明らかとなり注目されている²⁷⁾。Th17細胞はIL-6とtransforming growth factor (TGF)- β により誘導され、Th1細胞よりも強い脳炎惹起能を発揮するとされる²⁸⁾。OSMSのCSFではIL-17が増加しており、CMSよりもTh17細胞が関与する病態である可能性が示唆された²⁹⁾。

以上のように、MSのCSFはさまざまな角度から検討されてはいるものの、診断や再燃の予測などに特異的な情報を与えるものは

少なく、MRIやmagnetic resonance spectroscopy (MRS) その他の非侵襲的な解析が注目されている。しかしながら、病態の解析には浸潤細胞、液性因子などが重要な情報をもたらすものであることには代わりはない。

文 献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al.: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 6: 805-815, 2007.
- 2) Pohl D, Rostasy K, Reiber H, et al.: CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology.* 63: 1966-1967, 2004.
- 3) Jongen PJH, Nijeholt GL, Lamers KJB, et al.: Cerebrospinal fluid IgM index correlates with cranial MRI lesion load in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 58: 90-95, 2007.
- 4) Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, et al.: Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 57: 897-902, 1994.
- 5) de Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, et al.: Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 9: 521-525, Seze 2003.
- 6) Fortini AS, Sanders EL, Weishenker MD, et al.: Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in the diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Clin Pathol.* 120: 672-675, 2003.
- 7) Davis G, Keir G, Thompson EJ, et al.: The clinical significance of an intrathecal monoclonal immunoglobulin band: A follow up study. *Neurology.* 60: 1163-1166, 2003.
- 8) Koch M, Heersema D, Mostert J, et al.: Cerebrospinal fluid oligoclonal bands and progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 14: 797-800, 2007.
- 9) Kesselring J, Miller DH, Robb SA, et al.:

- Acute disseminated encephalomyelitis: magnetic resonance imaging findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 113: 291-302, 1990.
- 10) Goffette S, Schlupe M, Henry H, et al.: Detection of oligoclonal free kappa chain in the absence of oligoclonal IgG in the CSF of patients with suspected MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75: 308-310, 2004.
 - 11) Villar LM, Sadaba MC, Roldan E, et al.: Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids products an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest*. 115: 187-194, 2005.
 - 12) Schneider R, Euler B, Rauer S: Intrathecal IgM-synthesis dose not correlate with the risk of relapse in patients with a primary demyelinating event. *Eur J Neurol*. 14: 907-911, 2007.
 - 13) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al.: Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 130: 1235-1243, 2007.
 - 14) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al.: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 130: 1224-1234, 2007.
 - 15) Tani T, Tanaka K, Nishizawa M: Anti-aquaporin-4 antibody influences cell function. *Neuroimmunology*. 15: 175-178, 2007.
 - 16) Petzold A, Eikelenboom MJ, Keir GJ, et al.: Axonal damage accumulates in the progressive stage of multiple sclerosis: a 3-year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76: 206-211, 2005.
 - 17) Petzold A, Eikelenboom MJ, Gveric D, et al.: Markers for different glial cell responses in multiple sclerosis: clinical and pathological correlations. *Brain*. 125: 1462-1473, 2002.
 - 18) Reindl M, Linington C, Brehm U, et al.: Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: A comparative study. *Brain*. 122, 2047-2056, 1999.
 - 19) Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al.: Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after the first demyelinating event. *New Engl J Med*. 349: 139-145, 2003.
 - 20) Lampasona V, Franciotta D, Furlan R, et al.: Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology*. 62: 2092-2094, 2004.
 - 21) Lim ET, Berger T, Reeindl M, et al.: Anti-myelin antibodies do not allow an earlier diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 11: 492-494, 2005.
 - 22) Sharief MK, Thompson EJ: In vivo relationship of tumor necrosis factor-alpha to blood brain barrier damage in patients with active multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 38: 27-33, 1992.
 - 23) Fainardi E, Rizzo R, Melchiorri L, et al.: Presence of detectable levels of soluble HLA-G molecules in CSF of relapsing-remitting multiple sclerosis: Relationship with CSF soluble HLA-I and IL-10 concentrations and MRI findings. *J Neuroimmunol*. 142: 149-158, 2003.
 - 24) Minagar A, Adamashvili I, Jaffe SL, et al.: Soluble HLA class I and class II molecules in relapsing - remitting multiple sclerosis: Acute response to interferon-beta 1a treatment and their use as markers of disease activity. *Am N Y Acad Sci*. 1051; 111-120, 2005.
 - 25) Narikawa K, Misu T, Fujihara K, et al.: CSF chemokine levels in relapsing neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 149: 182-186, 2004.
 - 26) Giunti D, Borsellino G, Benelli R, et al.: Phenotypic and functional analysis of T cells homing into the CSF of subjects with inflammatory diseases of the CNS. *J Leukocyte Biol*. 73: 584-590, 2003.
 - 27) McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ: Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol*. 27: 17-23, 2006.
 - 28) Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al.: Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and

- regulatory T cells. *Nature*. 441 : 235-238, 2006.
- 29) Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, et al.: Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain*. 128 (Pt5) : 988-1002, 2005.

身性の疾患活動性が高まっている時期に起こりやすい。
臨床所見

SLEでは中枢神経障害による多彩な精神・神経症状がみられるが、最も多いのは幻視・幻聴などの幻覚、妄想、統合失調症様の精神障害、感情障害などの精神症状で、しばしばせん妄、てんかん発作、局在性神経徴候などの神経症状を伴って急性に発現する(CNSループス)。通常、症状は数週間続き、その後も疾患の活動性の上昇とともに繰り返し起こりやすい。また、頭蓋内圧亢進徴候、髄膜刺激徴候(無菌性髄膜炎)、脳卒中発作、舞蹈病・アテトーシス(アテトーゼ)・バリエーションなどの不随意運動、脊髄障害などの症状がみられることもある。これらの精神・神経症状の原因は脳の微小血管の障害にあり、病理学的には血管の硝子化、血管周囲のリンパ球浸潤、血栓による閉塞などがみられ、それに伴い大脳皮質、皮質下白質に多発性の小梗塞、小出血巣がみられる。これらの小病変の診断にはMRIが有力である。中枢神経系の血管に真の血管炎を認めることはまれである。脳卒中発作を起こす例では、循環血中に抗リン脂質抗体(抗カルジオリピン抗体、ループス抗凝固因子など)や心弁膜の異常が存在することが多く、抗リン脂質抗体陽性例では、一般に精神神経合併症の予後は不良である。

末梢神経障害の頻度は2~18%と中枢神経障害に比べ低い。急性または亜急性の対称性脱髄性の多発ニューロパチーがみられることが多いが、なかにはGuillain-Barré(ギラン-バレー)症候群様の経過を示す症例もある。また単ニューロパチー、多発単ニューロパチーもみられる。

C 関節リウマチ rheumatoid arthritis(RA)

関節リウマチ(RA)でみられる中枢神経障害の原因として最も頻度が高いのは、環軸脱臼による脊髄圧迫である。無症候性のことも多いが、頭部痛、四肢の深部腱反射亢進、病的反射陽性が高率にみられ、さらに進行例では四肢の脱力・感覚障害、膀胱直腸障害が出現する。また、時に前脊髄動脈の圧迫による脊髄梗塞が原因となることがある。まれに中枢神経系の血管炎による中枢神経障害もみられる。

末梢神経系では滑膜包の炎症による絞扼性・圧迫性ニューロパチーが多くみられる。正中神経の圧迫による手根管症候群が最も高頻度であるが、その他の末梢神経にも起こる。その他、神経栄養血管の血管炎による多発単ニューロパチーや多発単ニューロパチーがみられる。

I Sjögren(シェーグレン)症候群

Sjögren 症候群は乾燥性角結膜炎、慢性唾液腺炎を

主徴とする原因不明の自己免疫疾患である。神経系の障害は約25%の症例にみられ、主に全身性の血管炎を伴う症例にみられる。末梢神経系では、多発単ニューロパチー、多発ニューロパチー、絞扼性ニューロパチーがみられるが、Sjögren 症候群に特徴的なものとして三叉神経ニューロパチーと脊髄後根神経節炎による感覚性ニューロン症がある。感覚性ニューロン症では著明な感覚性運動失調が主徴で、また自律神経障害を合併することが多い。

中枢神経障害の頻度は低い。SLEと類似したびまん性または局在性の精神神経症状や無菌性髄膜炎の報告がある。

[高木 節]

5 悪性腫瘍に伴う神経・筋障害

1 癌の転移による神経障害

■概念

中枢神経への転移性腫瘍としては肺癌が最も多く、肺癌の10%前後が転移する。前頭葉・頭頂葉への転移が多い。乳癌・消化器癌などでは血行性に肺に転移巣を作り、そこから神経系へと転移する。神経症状は比較的急性に発症することが多く、時には腫瘍内出血や腫瘍細胞塞栓により脳血管障害と区別がつきにくいこともある。原発癌の診断から脳転移までの期間は1年以内が多く、しばしば脳転移が原発癌の発見に先行する。

■臨床所見・検査所見

症状は転移部位の巣症状を呈することが多いが、無症状のこともある。頭部CT・MRIでは周囲に広範な浮腫を伴うmass lesionとして認められる。増大すれば脳圧亢進による頭痛、嘔吐、全身体いれんなどがみられる。脊髄への転移は硬膜外腫瘍の形をとることが多いが、肺小細胞癌は時に髄内に転移する。脊髄内腫瘍および髄膜腫、胸髄への転移がみられ、部位に応じた神経症候を呈するが、疼痛が強い傾向があり進行性である。髄液細胞診で腫瘍細胞を検出できることは少ない。一般に予後は不良である。

くも膜、軟膜へ血行性・リンパ行性に転移する場合は、膜に沿って頭蓋腔、脊椎管腔に播種する髄膜腫瘍の形をとる。乳癌、肺腺癌、胃癌など腺癌の組織型をとる癌が多く、その他白血病、リンパ腫、肉腫なども髄膜にびまん性播種をする。

症状は頭痛が最も多い。髄液の細胞増多、蛋白増多、糖減少がみられ、しばしば髄液中CEAが高値となる。髄液細胞診では必ずしも腫瘍細胞を同定できないことがある。造影MRIでしばしば脳表が造影され診断に有用である。

メトトレキサートの髄腔内投与や放射線照射が行われ、自発性の場合には非常に有効である。腺癌の場合には効果が乏しい。

① 癌の治療に伴う神経障害

① 化学療法

抗癌薬の多くは神経毒性を有するが、投与経路、用量、放射線療法併用、多剤併用の有無などにより発生頻度は異なる。dihydrofolate reductaseを阻害しDNA合成を障害するメトトレキサートは、大量静注、気腹投与、多剤併用により進行性白質脳症、脊髄症を生じることがある。5フルオロウラシルなどのフッ化ピリミジン系製剤も亜急性性白質脳症を生じる。ビンカアルカロイド系、シスプラチンは末梢神経の軸索輸送を障害し、感覚・運動・自律神経障害を生じる。

② 放射線療法

放射線照射による神経合併症発生は総線量・1回線量に依存し、一般に総線量が60 Gy (6,000 rad)をこえると出現しやすい。放射線はDNA損傷を生じるため分裂増殖の盛んな乏突起膠細胞や血管内皮細胞が傷害され脳腫瘍や浮腫、血管内腔閉塞による虚血病変を生じる。脳腫瘍に対する照射では、照射開始数日間は浮腫に伴う急性脳症、照射1~4か月後に一過性で数か月以内に寛解する脳症を生じることがある。照射後数か月~10年以上を経て果症状を生じる場合は脳腫瘍の再発との鑑別が困難なことがある。

また、大脳白質の広範な変性による大脳萎縮や、血管病変による梗塞を生じることがある。肺癌、食道癌、リンパ腫などで縦隔部に照射を受けた場合、4~6か月後にHermitte(レルミット)徴候や手のしびれなどが一過性に生じることがある。3か月~10年を経て慢性進行性の横断性脊髄症を生じる場合があり、この場合は予後不良である。乳癌や骨盤内の腫瘍に対する照射は、高頻度でそれぞれ腕神経叢・腰仙骨神経叢障害を生ずる。転移性腫瘍や腫瘍再発との鑑別が難しい場合がある。抗凝固療法および副腎皮質ホルモン投与が原因である。

② 傍腫瘍性神経症候群(癌性ニューロパシー)

paraneoplastic neurologic syndromes (PNS)
(carcinomatous neuropathy)

傍腫瘍性神経症候群とは、悪性腫瘍患者に生じる神経障害のうち腫瘍転移、化学療法、栄養障害、感染症など明らかな原因がなく、自己免疫学的機序で発症すると考えられる疾患である。担癌者の1%程度に生じるとされ、その多くが血清・髄液中に腫瘍と罹患神経組織に反応する特徴的な自己抗体を有する。神経症候

と抗体の特徴および背景腫瘍との組み合わせからいくつかのグループに分けられ、①傍腫瘍性小脳変性症-抗Yo抗体-卵巣・子宮・卵管癌、乳癌、②亜急性感覚性ニューロパシー/辺縁系脳炎/脳脊髄炎-抗Hu抗体-肺小細胞癌、③Lambert-Eaton筋無力症候群-抗VGCC抗体-肺小細胞癌の組み合わせの頻度が高い(表9-88)。

神経症状と自己抗体の出現は腫瘍の発見に先行することが多く、これらの特徴的抗体は腫瘍早期発見の有用なマーカーとなる。一般に神経症状は比較的急性・亜急性に出現・進行し、きわめて高度の神経障害に陥ることが多く、また各種免疫抑制療法の有効性は乏しい。一方、病初期には腫瘍そのものは一般に小さく、転移病巣が少ない場合が多いため、腫瘍に対して自然免疫状態になっている可能性が考えられている。その病因として、自己の腫瘍に対して生じた免疫反応が、共通の抗原を発現する神経組織をも攻撃する自己免疫性疾患と考えられている。

以下に頻度の高い病型を概説する。

① 傍腫瘍性小脳変性症

paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD)

PCDは亜急性の経過で小脳性運動失調や眼振が出現し、高度の歩行困難に至る場合が多いものであり、代表的な一群は、卵巣・子宮・乳癌を有する中高年女性に生じる抗Yo抗体陽性PCDである。通常、神経症状が腫瘍の発見に先行して出現する。発症早期には髄液中に細胞・蛋白増多がみられ、頭部CT・MRIでの小脳萎縮は目立たない。病理学的には小脳Purkinje(プルキンエ)細胞の高度脱落とBergman神経膠細胞増生、分子層・顆粒層の菲薄化が認められ、小脳周囲軟膜や小脳実質内に軽度の炎症細胞浸潤を認める。抗Yo抗体は、小脳Purkinje細胞に反応する抗体で、対応抗原はleucine zipper motif構造を有するDNA結合蛋白である。抗Yo抗体そのものが神経組織を傷害するとの証拠はなく、細胞傷害性T細胞が神経傷害因子である可能性が考えられている。

② 亜急性感覚性ニューロパシー

subacute sensory neuropathy (SSN)

PNSでは末梢神経障害の頻度が最も高く、その中でSSNはPNSに特徴的なものである。女性に多く、その90%に肺小細胞癌を合併、高度の異常感覚・深部感覚障害を呈する。一部は辺縁系脳炎など脳脊髄炎型に進展したり、Lambert-Eaton筋無力症候群を合併することもある。病理学的には後根神経節にリンパ球浸潤、神経細胞変性、衛星細胞増殖を認める。抗Hu抗体がみられることが多い。

表 9-88 傍腫瘍性神経症候群各病型の主な自己抗体と背景となる主な腫瘍

| 主な症状・疾患 | 自己抗体(反応組織/分子サイズ) | 背景となる主な腫瘍 |
|--------------------------------|---|--|
| 小脳性運動失調 | Yo(小脳 Purkinje 細胞/52~62, 34 kD) Hu(神経細胞核/35~40 kD) Ri(神経細胞核/55~80 kD) CV 2(神経膠細胞/66 kD) Tr(神経細胞胞体・樹状突起/不明) Ma(神経細胞核・胞体/37~40 kD) | 子宮癌, 卵巣癌・卵管癌, 乳癌 肺小細胞癌 乳癌, 肺小細胞癌 肺小細胞癌 Hodgkin(ホジキン)病 各種臓器癌 |
| 脳脊髄炎 辺縁系脳炎 | Hu(神経細胞/35~40 kD) Ta(Ma 2)(神経細胞核・胞体/40 kD) | 肺小細胞癌 精巣癌 |
| 感覚性ニューロパチー | CV 2(神経膠細胞/66 kD) amphiphysin(シナプス小胞/128 kD) | 肺小細胞癌 肺小細胞癌 |
| Lambert-Eaton 筋無力症候群 | VGCC ^{*1} (神経終末 Ca チャネル) | 肺小細胞癌 |
| オプソクローヌス・ミオクローヌス | Ri(神経細胞核/55~80 kD) Hu(神経細胞核/35~40 kD) | 乳癌 肺小細胞癌 |
| 視神経炎 | CV 2(神経膠細胞/66 kD) | 肺小細胞癌 |
| 網膜変性症 | CAR ^{*2} (recoverin)(光受容体/23 kD) | 肺小細胞癌 |
| stiff-man(スティッフマン)症候群(全身強直症候群) | amphiphysin(シナプス小胞/128 kD) | 乳癌, 肺小細胞癌 |
| ニューロミオトニア | K チャネル | 肺小細胞癌, 胸腺腫 |

*1 VGCC: voltage-gated calcium channel, *2 CAR: cancer-associated retinopathy.

3 Lambert-Eaton 筋無力症候群 Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)

易疲労性, 下肢近位筋力低下と口渇, インポテンスなどの自律神経症状を呈する。約 50% が PNS といわれ, 背景腫瘍は肺小細胞癌が多い。男性が女性の 2 倍で, まれに嚥下障害・外眼筋麻痺・呼吸筋麻痺を呈する。LEMS の 80~90% に P/Q 型抗 voltage-gated calcium channel (VGCC) 抗体が陽性となる。癌の治療で LEMS の症状が軽快することが多い。

(田中恵子)

6 血液疾患に伴う神経・筋障害

a 悪性貧血 pernicious anemia (852 頁)

■概念

ビタミン B₁₂ の欠乏によって起こる大球性高色素性貧血で, 胃壁の内因子欠如を介して起こる。ビタミン B₁₂ 欠乏の場合, 亜急性連合性脊髄変性症と呼ばれる特徴的神経症状を呈することが多い。

■病理・病態生理

亜急性連合性脊髄変性症は側索および後索の変性が主体をなし, 走行の末梢ほど高度に障害される。すなわち錐体路では腰髄が, 後索では頸髄が高度に障害され, 末梢神経も障害される。ビタミン B₁₂ 欠乏に伴う軸索の変性と考えられている。

■臨床所見

神経症状は大球性貧血に遅れて発症する。四肢の感覚障害が出現し, 後索の障害に対応して, 深部感覚が低下し Romberg 徴候がみられる。また, 錐体路障害に対応して, 腱反射亢進, 痙縮を認め, 病的反射が出現する。ただし, 末梢神経障害のためアキレス腱反射のみはむしろ減弱することが多い。筋力も低下するが, 膀胱直腸障害は末期でない限り出現しない。未治療で長期経過例では, 視神経萎縮をみることも多い。また記憶障害, 知能低下, 抑うつなどの精神症状をみることがある。

■診断・鑑別診断

上記の神経症状をみた場合に悪性貧血の可能性を考えることが重要(悪性貧血の診断, 853 頁参照)。鑑別すべき神経疾患は, スモン(SMON), HAM, 脊髄病, 多発性硬化症, 変形性頸椎症が挙げられる。

■治療

ビタミン B₁₂ 非経口投与(筋注)が有効である。

b 真性多血症(真性赤血球増加症) polycythemia vera (899 頁)

■概念

真性多血症は赤芽球の腫瘍性増殖に基づく疾患で, 血小板増多, 白血球増多を伴うことが多い。40 歳以上に多く, 男女比は約 15:1 で男性に多い。神経合症としては, 脳血栓が主で, まれに脳出血をみる。

9 てんかん (epilepsy)

[疫学]

てんかんの新規発症例は人口10万人当たり50人とされ、頻度の高い疾患である。すべての年齢で発症するが、患者の25%は15歳未満で24%が60歳以上と、発症年齢は二峰性を示す。

1 疾病の概念

(1) 定義

世界保健機関 (WHO) の定義によると、てんかんは「種々の病因によってもたらされる慢性の脳疾患であって、大脳ニューロンの過剰な放電から由来する反復性の発作 (てんかん発作) を主徴とし、それに変異に富んだ臨床ならびに検査所見の表出が伴う」とされる。多くのてんかん発作が意識消失を起し、その際に痙攣を伴う。目を開けたまま一点を凝視するだけの発作、無意識にうろろする発作、手が勝手に動くだけの発作、嘔気だけを伴う発作など、その臨床像は多様である。

(2) 原因

原因としては遺伝素因、感染、外傷、腫瘍、脳血管障害などさまざまである。熱性痙攣は類似した症状を呈するが、てんかんと区別して扱われる。

(3) 分類

てんかんの分類には国際分類法が用いられるが、てんかんには疾患としてのてんかん症候群の分類と発作型による分類とがある。てんかん症候群は放電の起源によって局在関連のものと同般性のものに、また原因が特定できる症候性と特定できない特発性に分けられる。

発作型分類では全般発作、部分発作、複雑部分発作に分けられる。

- ①全般発作：放電が大脳深部で起これば全般発作である欠神発作や全般性強直間代痙攣を起す。これらの発作は発症時より意識障害を伴う (図10.9-1)。
- ②部分発作：放電が大脳片側の皮質から起こり、その部位がつかさどる運動や感覚の異常が出現する。通常、意識障害はない。ただ大脳辺縁系起源のものは限局性の放電にもかかわらず意識障害を伴う。このような発作を複雑部分発作という (図10.9-2)。
- ③二次性全般化：部分発作でも電気異常が脳全体に進展する場合があります。意識障害を伴う全般発作に移行する。

同じてんかん症候群でも発作型が異なる場合がある。例えば側頭葉てんかん患者の中には部分発作を起こす例もあれば、複雑部分発作を起こす例、二次性全般化を起こす例もある。

プラスα

欠神発作

若年者に多く、突然数秒間意識がなくなる。倒れることはまれで、ぼーっとしているだけで周囲は発作に気付かない場合も多い。低血圧や貧血、不整脈で起こる失神とは異なる。

プラスα

大脳辺縁系

大脳半球の下部、内側にある領域で海馬、扁桃体、帯状回などが含まれる。感情、記憶のほか、内分泌系や自律神経系の機能を調節している。

プラスα

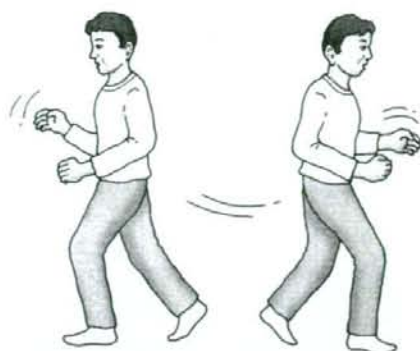
前頭葉てんかん 側頭葉てんかん

局在関連性てんかんはその放電の起源により前頭葉てんかん、側頭葉てんかん、頭頂葉てんかん、後頭葉てんかん等に分けられる。前頭葉は運動をつかさどっているため、前頭葉てんかんでは運動徴候が出現しやすい。側頭葉てんかんでは記憶障害、意識障害や動悸、嘔気等の自律神経症状が出現しやすい。



患者はその場に倒れ込み、眼球は左右いずれかを凝視する（共同偏視）。四肢は力が入って動かない（強直性痙攣）か、律動的にばたつく（間代性痙攣）か、両者が混在する。呼吸が抑制されチアノーゼを呈したり、失禁がみられたりする。発作が終わった後は後眠期に移行することもある。

図10.9-1 ●強直間代性痙攣



自動症という特異な症状を呈することが多い。口をもぐもぐさせたり、部屋を意味もなくうろついたり、洋服をいじる等の動作を数分間繰り返す。意識はあるように見えるが、呼びかけてもきちんとした返事が返ってこない場合が多い。側頭葉てんかんで起こりやすい。

図10.9-2 ●複雑部分発作

2 診断と治療

(1) 診断

てんかん発作が疑われたら、脳波を記録し、発作波の有無を調べる。発作波があればてんかんの疑いが強いが、異常がない場合でも否定はできない。疑わしい場合は脳波記録とビデオ観察により臨床的に発作を確認する。通常1回の発作のみではてんかんと診断せず、同様の発作が2回以上確認された時点で診断を行う。特発性てんかんで頭部MRI・CT検査は正常であるが、脳腫瘍や脳梗塞などの器質的疾患では異常を認める（図10.9-3）。その他、シングルフォトン・エミッションCT検査（SPECT）やポジトロン断層撮影検査（PET）、脳磁図検査（MEG）などの検査が行われることがある。

(2) 治療

薬物療法が中心である。多くの抗てんかん薬があるが、発作型により使い方は異なる（表10.9-1）。正しい薬剤を用いるためには発作型を正しく認識することが重要である。薬剤は単剤投与が基本だが発作のコントロールができない場合は複数の薬剤を用いる必要がある。複数の薬剤を用いても発作がコントロールできない場合は手術治療が行われることもある。抗てんかん薬は有害反応のあるものが多く（表10.9-2）、薬物血中濃度モニタリングが必要である。またてんかん重責状態では脳のダメージが蓄積されることがあり、痙攣を素早く鎮静化する必要があるため、ジアゼパムなどの静脈内注射薬が用いられる。これらの薬剤は呼吸抑制



右前頭葉表面に髄膜腫を認める。右前頭葉は左側の運動を支配しており、この患者は左上肢の間代性痙攣を認めた（前頭葉てんかん、部分発作）。

図10.9-3 ●てんかん患者の造影MRI画像

表10.9-1●代表的な発作型と抗てんかん薬

| | 第1選択薬 | 第2選択薬 |
|--------|---------------------|--------------------|
| 欠神発作 | エトスクシמיד、バルプロ酸ナトリウム | カルバマゼピン、クロナゼパムなど |
| 強直間代発作 | バルプロ酸ナトリウム | カルバマゼピン、フェニトインなど |
| 単純部分発作 | カルバマゼピン、フェニトイン | バルプロ酸ナトリウム、プリミドンなど |
| 複雑部分発作 | カルバマゼピン、フェニトイン | バルプロ酸ナトリウム、プリミドンなど |
| 二次性全般化 | カルバマゼピン、フェニトイン | バルプロ酸ナトリウム |

表10.9-2●抗てんかん薬の代表的な有害反応

| | |
|------------|---------------------|
| バルプロ酸ナトリウム | 肝障害、高アンモニア血症 |
| カルバマゼピン | 肝障害、めまい、水中毒 |
| フェニトイン | 眼振、歯肉増殖、多毛、静脈炎（静注時） |

作用があるため、気道確保や酸素投与、バイタルサインのモニターなどを準備し、厳重な管理下で行う必要がある。

3 ナーシングチェックポイント

- ①てんかんの症状を把握する：適切な薬物治療のためにも、患者の症状（発作）を正確に把握する。特に欠神発作、部分発作、複雑部分発作、ミオクローヌス発作などの発作は持続時間が短い場合があり、患者が自覚していないことも多く、注意深い病歴聴取や観察が必要である。
- ②てんかん重責状態の管理：てんかん重責状態は痙攣発作が再発しやすく、呼吸停止の恐れもあるため、モニタリングや緊急処置を念頭に置いて管理をする必要がある。
- ③てんかん患者の生活指導：安定していない状況では車の運転や一人で水辺に行くこと（入浴も含めて）、転落の危険性がある場所に行くことを避ける。またアルコールはてんかんを誘導する危険があるため、できるだけ避ける。その他、感冒や心理的・肉体的ストレスも痙攣を誘発する危険がある。またてんかん患者は就労や教育などさまざまな社会的問題に直面するため、社会的・精神的な負担は多大なものである。それらをサポートするようなチーム医療が望まれる。

プラスα

てんかんの手術治療

薬物による治療効果が十分得られない場合は手術治療を行うことがある。放電の起源となる大脳皮質を部分的に切除する。難治性の局在関連性てんかん（側頭葉てんかんや前頭葉てんかんなど）が適応となる。

プラスα

てんかん重責

てんかん発作が30分以上続くか、発作が繰り返して出現しその間意識がない状態。強直間代痙攣を伴うことが多く、呼吸停止に至る場合もある。1時間以上続くと脳に障害を残すこともある緊急性の高い状態である。

プラスα

ミオクローヌス発作

急速に起こる瞬間的な不随意運動をミオクローヌスという。正常でも睡眠時などにみられる。てんかん患者の一部（ミオクローヌステんかん）では脳内の放電と同期してミオクローヌスがみられることがある。

●引用・参考文献●

- 1) 兼本浩祐. てんかん学ハンドブック. 第2版. 医学書院, 2006.
 2) 水野美邦. 神経内科ハンドブック. 第3版. 医学書院, 2003, 163-85.

重要用語

てんかん発作型

てんかん重責状態

10章学習参考文献

1 太田富雄編著. 脳神経外科学. 改訂9版. 金芳堂, 2004.

脳腫瘍について疾患の概念から治療法に至るまで幅広く, 最近の知見を解説している.

2 生垣之敬ほか編. ニュースタダード脳神経外科学. 第2版. 三輪書店, 2007.

医学部学生対象の教科書ではあるが, 読みやすく, わかりやすい.

3 田村綾子編. 健康の回復と看護: 脳神経・感覚機能障害. メディカ出版, 2005, (ナーシング・グラフィカ, 13).

読みやすく, わかりやすい. 看護についても詳しく書かれている.

4 小林祥泰ほか. 脳卒中ナビゲーター. メディカルレビュー社, 2002.

脳卒中について臨床的に重要な項目が網羅されている.

5 篠原幸人ほか. 脳卒中治療ガイドライン2004. 協和企画, 2004.

日本脳卒中学会のホームページに全文が掲載されている (<http://www.jsts.gr.jp/>), (参照2008-09-01).

6 水野美邦ほか編. よくわかるパーキンソン病のすべて. 永井書店, 2004.

わが国のパーキンソン病研究の第一人者によって編集され, 内容はup to dateで, 文字通りわかりやすい.

7 中野今治ほか編. よくわかるアルツハイマー病. 永井書店, 2004.

アルツハイマー病の基礎から臨床まで幅広い分野を網羅した内容となっている. 初心者にもわかりやすく書かれており, 新たな治療法, リハビリテーション, 社会的対応, さらにはターミナルケアまで詳細に記されている.

8 河野和彦. 認知症の介護・リハビリテーション・予防. フジメディカル出版, 2006.

認知症の診療において重要な介護, 非薬物療法の一つであるリハビリテーション, 予防法についてわかりやすく記されている. 認知症をより深く理解する上で参考になる.

9 兼本浩祐. てんかん学ハンドブック. 第2版. 医学書院, 2006.

具体的な事例を挙げながら, 理解の難しいてんかんの病態をわかりやすく説明している. まとめ方もシンプルでてんかん学入門に最適である.

8 アルツハイマー病 (Alzheimer's disease)

[疫学]

アルツハイマー病の有病率は、1970年代は1%、1980年代から90年代は2%、2000年以降には3~4%と高齢化社会の進展に伴い徐々に増加している。発症率は1,000人当たり男性で5.1、女性では10.9と推定されている。2005(平成17)年度のアルツハイマー病推定患者数は117万人であり、今後も高齢者の人口が急増するため、2015年度には182万人、2025年度には240万人に達し、今後20年間で患者数は倍増すると予測される。

1 疾病の概念

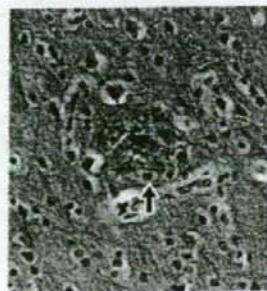
(1) 定義

認知症とは、いったん正常に発達した知的機能が持続的に低下し、複数の認知障害があるために社会生活に支障をきたすようになった状態をいう。加齢による認知機能の低下は老人性健忘と呼ばれ、記憶力の低下がみられるが、通常の社会生活を自立して送ることができる点で認知症とは異なるため、混同しないように注意する必要がある。また、認知症と区別すべき病態として、意識障害やせん妄(特に夜間せん妄)、うつ状態による仮性痴呆などがある。認知症状を起こす原因疾患は数多くあり(表10.8-1)、治療が可能なものもあるため正確な診断が大切である。

認知症の中で最も頻度が高いのがアルツハイマー病である。1907年にドイツの精神医学者 Alois Alzheimerによる51歳で死亡した認知症患者の報告に因んで命名された。患者の脳神経病理所見は、肉眼的にはびまん性の脳萎縮があり、病理組織学的には大脳皮質の神経細胞の著明な脱落に加えて多数の神経原線維変化と老人斑を認める(図10.8-1)。したがって、アルツハイマー病とは進行性の認知症でこのような病理学的所見を示す疾患を指す。以前は65歳以上はアルツハイマー型認知症、65歳未満はアルツハイマー病と区別されることが多かったが、同じ臨床症状や病理組織であることから、現在は年齢にかかわらずアルツハイマー病と呼ばれることが多い。

表10.8-1 ●認知症の原因疾患

| | |
|---------------|---------------------------------------|
| 脳血管障害 変性疾患 | 脳血管性認知症 アルツハイマー型認知症、ピック病、レビー小体型認知症 |
| 感染症 | 脳炎、進行麻痺、エイズ脳症、プリオン病 |
| 腫瘍 | 脳腫瘍 |
| 外傷 | 慢性硬膜下血腫 |
| 髄液循環障害 | 正常圧水頭症 |
| 内分泌障害 | 甲状腺機能低下症 |
| 中毒、栄養障害 | アルコール中毒、ビタミンB ₁₂ 欠乏 |



老人斑



神経原線維変化

図10.8-1 ●老人斑と神経原線維変化(脳の顕微鏡写真)

(2) 発症機序

アルツハイマー病では、アミロイドカスケード仮説という機序が考えられている(図10.8-2)。何らかの原因によってアミロイド β タンパクが産生され、凝集して沈着した結果、老人斑が形成される。その後、神経細胞内にリン酸化されたタウタンパクの蓄積が引き起こされ、神経原線維変化が生ずる。これらの変化により神経細胞の変性と脱落が起こる。

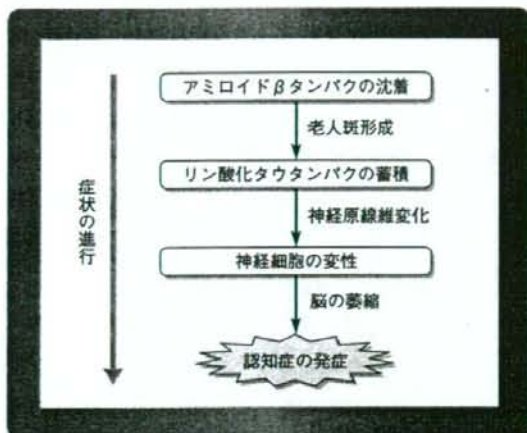


図10.8-2●アミロイドカスケード仮説



アミロイド β タンパク

アミロイド前駆体タンパクが分解されることで産生され、40個のアミノ酸残基からなるアミロイド β タンパク40と42個のアミノ酸残基からなるアミロイド β タンパク42がある。アルツハイマー病では、アミロイド β タンパク42が増加して脳に蓄積し、老人斑を形成する。



リン酸化タウタンパク

神経細胞の軸索の伸長に関係するタンパク質であり、リン酸化により機能が調節されている。アルツハイマー病では、リン酸化タウタンパクが蓄積して神経原線維変化を形成する。

2 診断と治療

(1) 臨床症状

アルツハイマー病の症状は、認知症であれば必ず出現する①中核症状と、随伴症状、精神症状、行動異常などと呼ばれる②周辺症状に分けることができる(図10.8-3)。

中核症状には、記憶障害(新しく経験したことを覚えておくことが困難となる)、見当識障害(ここはどこで、今がいつなのかわからなくなる)、実行機能障害(献立を立てて買い物に行き、料理を作ることができなくなる)などがある。周辺症状には、物とられ妄想(「身近な人に物を盗まれた」と言う)、幻覚(いない人の声が聞こえる、ない物や人が見えるなど)、徘徊(無目的に外に出ようとする)、抑うつ(気持ちが落ち込んでやる気がない)などがある。

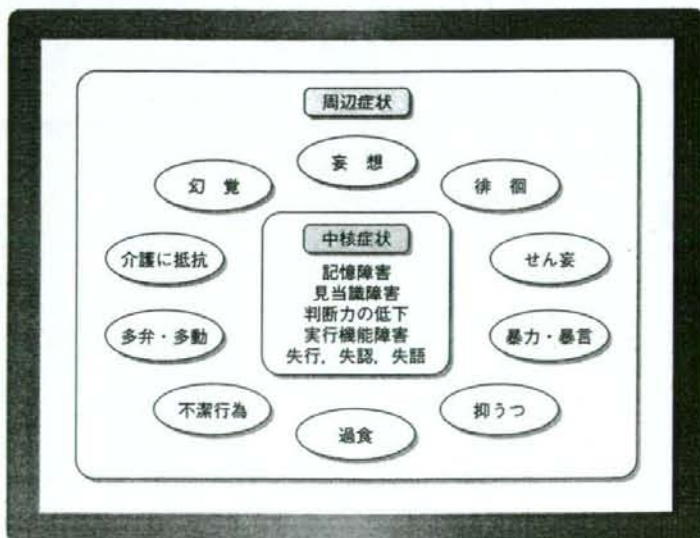


図10.8-3●中核症状と周辺症状

表10.8-2●アルツハイマー病の診断基準 (DSM-IV)

- A 記憶を含む複数の認知機能障害
- B 社会的・職業的な機能の障害/病前の機能の著しい低下
- C ゆるやかな発症と持続的な認知機能低下
- D Aの障害が下記によらない
 - 1. 中枢神経系疾患 (脳血管性疾患、パーキンソン病、脳腫瘍なし)
 - 2. 全身性疾患 (例として甲状腺機能低下症、ビタミンB₁₂欠乏症なし)
 - 3. 物質誘発性の疾患
- E せん妄の経過中にのみ現れるものではない
- F 障害は大うつ病や精神分裂病などの精神病では説明されない

(2) 診断基準と検査

●…診断基準

アルツハイマー病の臨床診断基準には、アメリカ精神医学会の精神障害診断・統計マニュアル第4版 (DSM-IV) がよく用いられる (表10.8-2)。認知機能検査には改訂版長谷川式簡易知能スケールなどがある。

診断において最も大切なことは、患者に対する十分な診察と家族からの情報収集である。アルツハイマー病の患者は診察の際に接触性がよく、物忘れを訴えることが少なくニコニコして多幸的な印象を受けることが多い。また、患者が自分自身をよく見せようとする (取り繕い) により、認知症のように見えないこともあるため注意が必要である。家族からは、症状により日常生活に支障をきたしているか、物とられ妄想や徘徊などの周辺症状がみられるかどうかなどを聴取する。

●…検査

- ① 頭部MRI検査：初期には海馬や海馬傍回を含む側頭葉内側面に萎縮を認めることが特徴的である。その後、脳全体に萎縮がみられるようになる (図10.8-4)。
- ② 脳血流シンチグラフィ：脳血流が低下している部位だけを取り出して正確にわかりやすく描出する3D-SSP解析という方法を用いると、脳萎縮がない初期から後部帯状回や側頭・頭頂葉の血流低下を認める (図10.8-5)。



両側の側頭葉内側面が萎縮している。

図10.8-4●頭部MRI画像



両側の側頭、頭頂葉の血流低下を認める。

図10.8-5●脳血流シンチグラフィ