

ポトースに作用するデータがある<sup>23)</sup>。この研究からも、抗GluRe2(NR2B)抗体により成熟神経細胞のNR2Bが強く活性化されると細胞機能障害・細胞死につながる事が想定される。

NHALE-OTとNPNHALEでみられる抗GluRe2抗体の作用機序を解明することにより、急性辺縁系脳炎の治療法を確立していきたい。

## 文 献

- 1) 森 寿. グルタミン酸受容体チャンネルの構造と機能. 生化学 2005 ; 77 : 619-29.
- 2) Groc L, Heine M, Cousins SL, et al. NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. Proc Natl Acad Sci USA 2006 ; 103 : 18769-74.
- 3) 高橋幸利, 池上真理子, 向田壮一. 小児疾患診療のための病態生理. 30. てんかん. 小児内科特集号(印刷中).
- 4) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 2003 ; 61 : 891-6.
- 5) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子, ほか. Eグルタミン酸受容体と神経疾患. 4. てんかんと抗NMDA受容体抗体. Clinical Neuroscience 2006 ; 24 : 219-21.
- 6) Dalmau J, Tu "zu" n E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 2007 ; 61 : 25-36.
- 7) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. Long-term outcome without tumor removal. Neurology 2008 ; 70 : 504-11.
- 8) Wenthold RJ, Prybylowski K, Standley S, et al. Surface expression of NMDA-R complex needs association of NR1 & NR2 subunits. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003 ; 43 : 335-58.
- 9) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, ほか. 急性辺縁系脳炎・脳症とNMDA型グルタミン酸受容体. 臨床神経(印刷中).
- 10) Takahashi Y. Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis. Ann Neurol 2008 ; 64 : 110-11.
- 11) 高橋幸利. 小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗GluRe2自己抗体の存在. 日本小児科学会誌 2002 ; 106 : 1402-11.
- 12) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. Future Neurol 2006 ; 1 : 291-302.
- 13) 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体ε2抗体と辺縁系脳炎. Neuroinfection 2007 ; 12 : 39-44.
- 14) 高橋幸利, 山崎悦子, 久保田裕子, ほか. 脳炎における抗GluR抗体の意義. 臨床神経 2007 ; 47 : 848-51.
- 15) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, ほか. 急性非ヘルペス性脳炎—自己免疫的アプローチ—. Neuroinfection (in press).
- 16) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野. 急性辺縁系脳炎におけるグルタミン酸受容体自己免疫の病態. Clinical Neuroscience 2008 ; 26 : 508-11.
- 17) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. Nat Med 2001 ; 7 : 1189-93.
- 18) Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. Proc Natl Acad Sci USA 2006 ; 103 : 19854-9.
- 19) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al. Immunity and behavior : antibodies alter emotion. Proc Natl Acad Sci USA 2006 ; 103 : 678-83.
- 20) Paradia S, Hardingham GE. The dichotomy of NMDA receptor signaling. Neuroscientist 2007 ; 13 : 572-9.
- 21) Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. Nat Neurosci 2002 ; 5 : 405-14.
- 22) Hardingham GE. 2B synaptic or extrasynaptic determines signaling from the NMDA receptor. J Physiol 2006 ; 572 : 614-5.
- 23) Liu Y, Wong TP, Aarts M, et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death both in vitro and in vivo. J Neurosci 2007 ; 27 : 2846-57.

\* \* \*

## 症例報告

## 不眠と手指振戦を合併した抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎の1例

高堂 裕平 下畑 享良 徳永 純  
河内 泉 田中 恵子 西澤 正豊

要旨：約1カ月前からの手指振戦と約2週間からの記憶障害を主訴に当科外来を受診した65歳男性例を報告した。記憶障害は約1カ月で軽快したが、検査入院後、ふたたび記憶障害が出現し、不眠も合併した。頭部MRI上、右側頭葉内側にT<sub>2</sub>強調画像高信号域をみとめ、辺縁系脳炎と診断した。低Na血症をみとめ、髄液細胞増多がないことより、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎をうたがひ、ステロイドパルス療法を施行した。低Na血症や振戦はすみやかに消失し、記憶障害や不眠も徐々に軽快した。後日、血清抗VGKC抗体陽性が判明し診断を確定した。抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎は自然軽快と再発がありうることを示す貴重な症例と考えられた。

(臨床神経, 48: 338-342, 2008)

Key words: 辺縁系脳炎, 抗VGKC抗体, 不眠, 振戦, ステロイド

## はじめに

2001年、Buckleyらは抗電位依存性カリウムチャンネル(VGKC)抗体が陽性の辺縁系脳炎2症例を報告した<sup>1)</sup>。これらの症例は、臨床的に記憶障害を主徴とすること、痙攣や低Na血症を合併することが報告され<sup>2)</sup>、さらに同様の症例が複数存在することも明らかにされた<sup>3-5)</sup>。辺縁系脳炎以外に抗VGKC抗体をみとめる疾患としては、有痛性筋痙攣とmyokymia, neuromyotonia, 発汗過多を特徴とするIsaacs症候群がよく知られている<sup>6)</sup>。さらにIsaacs症候群で特徴的とされるmyokymiaをももたないcramp-fasciculation症候群<sup>7)</sup>のほか、Isaacs症候群の症状に不眠や幻覚といった中枢神経症状をともなうMorvan症候群<sup>8)</sup>も知られており、これらは同一の臨床スペクトラム上にある疾患と考えられている<sup>9)</sup>。一方、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎と上記疾患との関連については明らかにされていない。今回われわれは、記憶障害、異常行動に加え、顕著な不眠と手指振戦を呈した抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎の一例を経験した。抗VGKC抗体陽性疾患の臨床スペクトラムを考える上で重要な一例と考えられたため報告する。

## 症 例

症例：65歳、男性。  
主訴：記憶障害、不眠。  
既往歴：特記事項なし。  
家族歴：類症なし。血族結婚なし。

職業：公務員。

現病歴：2006年3月、突然「頭から血の気が引くような感じ」を自覚した。この自覚症状の頻度が徐々に増加したため近医を受診したが、神経学的異常は指摘されなかった。5月に施行した頭部MRIで中等度のびまん性脳萎縮を指摘された。6月、抑うつ気分、両手指のふるえが出現したため、7月上旬に当科外来を受診した。神経学的には両側手指に姿勢時振戦をみとめたが、その他、明らかな異常をみとめなかった。7月中旬より近時記憶障害や意味不明の発言、さらに自分の意図しないところへ出かけてしまうなどの異常行動がみられた。8月上旬より近時記憶障害の増悪に加え、不眠や夜間に興奮することが多くなった。しかし、中旬以降は近時記憶障害および不眠は自然に軽快した。8月下旬に精査目的に当科に入院した。

現症：身長165cm、体重53kg、一般身体所見に異常をみとめなかった。神経学的所見では、意識は清明であり、脳神経領域に異常をみとめなかった。運動系では姿勢時および動作時に両側手指に約3Hzの振戦をみとめた。無動や筋強剛はみとめなかった。感覚系、自律神経系にも明らかな異常はみとめず、neuromyotoniaやmyokymia、発汗過多もみとめなかった。

高次脳機能検査：改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)では28点、ウェクスラー成人知能評価尺度・改訂版(WAIS-R)では言語性IQ123、動作性IQ123、総IQ130と知能低下をみとめなかった。ウェクスラー記憶評価尺度・改訂版(WMS-R)では、視覚性記憶指数99、言語性記憶指数87、遅延記憶指数122、注意・集中度指数83と記憶に関するテストの一部に低下をみとめた。Stroop Test、仮名ひろいテスト、

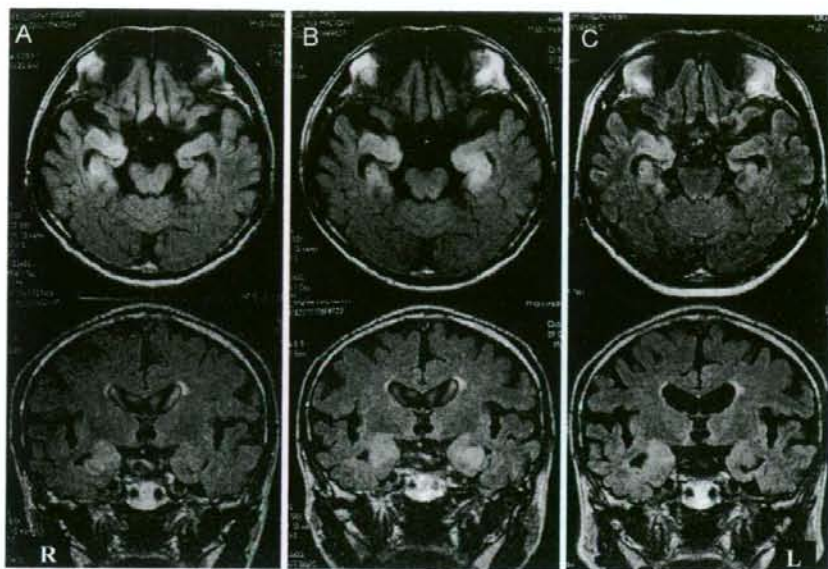


Fig. 1 Axial and coronal fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) brain MR images obtained on day 8 (A), day 33 (B), and day 110 (C) of admission (L5T, TR = 9,000, TE = 119).

(A) Axial and coronal FLAIR images showing right medial temporal high-intensity signal.

(B) Axial and coronal FLAIR images showing bilateral medial temporal high-intensity signals, more pronounced on the left.

(C) Axial and coronal FLAIR images showing partial resolution of medial temporal signal abnormalities with mild bilateral hippocampal atrophy.

Trail Making Test はいずれも正常範囲内であり、明らかな前頭葉機能障害はみとめなかった。

検査所見：血算、および血液像は正常で、血液生化学では血清 Na が 126mEq/l と低値を示していた。低 Na 血症については、9 月上旬の血漿浸透圧 279mOsm (正常値：275~290 mOsm)、尿浸透圧 652mOsm (正常値：50~1,300mOsm)、ADH 1.6pg/ml (正常値：0.3~4.2pg/ml) であり、血漿浸透圧が正常で抗利尿ホルモン分泌異常症候群 (SIADH) の診断にはいたらなかった。9 月下旬の再検査でも、血漿浸透圧 284 mOsm、尿浸透圧 547mOsm と正常範囲であった。その他、肝機能、腎機能、耐糖能に異常をみとめなかった。腫瘍マーカーは検索したかぎり正常で、各種悪性腫瘍の検索でも異常所見をみとめなかった。抗神経抗体は抗 Yo 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Ri 抗体、抗 CRMP-5 抗体、抗 Tr 抗体、抗 Ma-2 抗体、抗 amphiphysin 抗体のいずれも陰性であった。髄液 HSV-1、エンテロウイルス、HHV-6 のゲノム PCR も陰性であった。抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体はすべて陰性であった。甲状腺機能も正常で、抗 TPO 抗体、抗サイログロブリン抗体も陰性であった。髄液検査では、初圧 90mmHg、O<sub>2</sub> 細胞数 1/μl (単核球 100%)、蛋白 26mg/dl、糖 64mg/dl、Cl 112mEq/l、IgG index 0.66 と異常をみとめなかった。9 月上旬 (入院後第 8 日目) の頭部 MRI では、T<sub>1</sub>強調画像で中等度のびまん性脳萎縮をみとめ、T<sub>2</sub>強調画像 (T2WI) および

FLAIR 画像では、右側頭葉内側優位に高信号域をみとめた (Fig. 1-A)。脳波では、基礎活動は低振幅の β 波が主体で、α 波はほとんどみとめなかった。発作波の出現はみとめなかった。針筋電図検査では、上腕二頭筋、第一背側骨間筋、大腿直筋、前脛骨筋のいずれにおいても myokymic discharge や neuromyotonic discharge はみとめなかった。

入院後経過：9 月中旬から再度、近時記憶障害の増悪をみとめ、時間・場所・人に対する失見当識が顕著となった。遠隔記憶の障害や逆行性健忘は明らかではなかった。病室の壁に紙袋を貼り付けるなどの異常行動や興奮、夜間の不眠が顕著となり、家人を怒鳴りつけるなどの人格変化もみとめた。9 月下旬よりステロイドパルス療法 (ソル・メドロール 1g/日 × 3 日間) を実施し、後療法としてプレドニゾン内服 (50 mg/日；1mg/kg) をおこなった。ステロイドパルス療法開始後、手指振戦および低 Na 血症はすみやかに回復した。見当識障害に関しては、治療開始 6 日目より担当医を認識できるようになったが、近時記憶障害が残存していたため、1 回目のステロイドパルス療法の 1 週後から 2 回目のステロイドパルス療法を施行した。10 月上旬 (入院後第 33 日目) の頭部 MRI では、左側頭葉内側は腫脹し、T<sub>2</sub>WI、FLAIR 画像にて高信号を呈した (Fig. 1-B)。10 月中旬から 3 回目のステロイドパルス療法を施行し、その後、徐々に失見当識と記憶障害は改善した。10 月下旬より再度、不眠、焦燥感、易興奮性が出現し

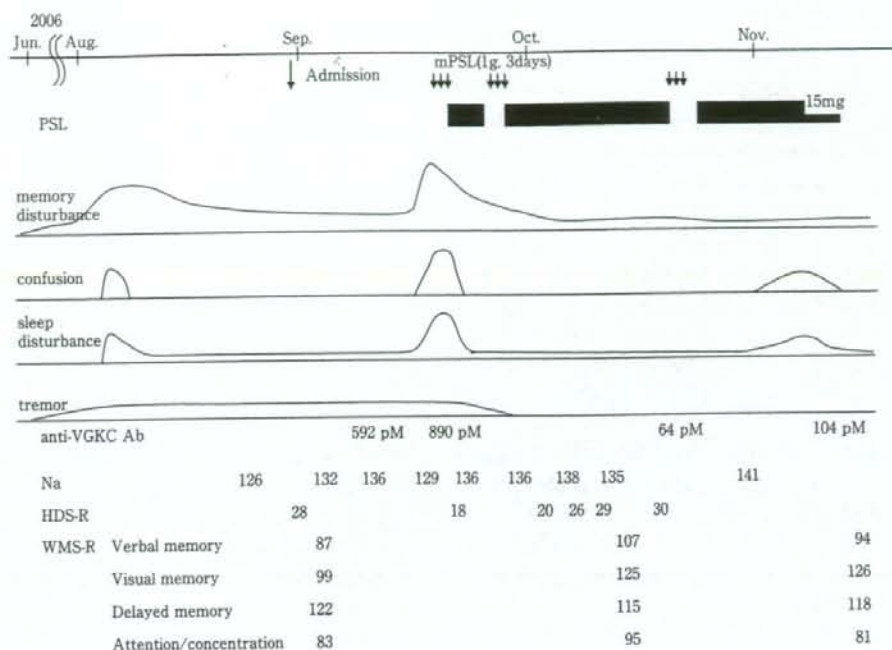


Fig. 2 Clinical course

PSL: Prednisolone, mPSL: methylprednisolone, HDS-R: Hasegawa Dementia Scale-Revised, WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised

たが、記憶障害の増悪はみとめず、ステロイド精神病の合併をうたがいが、11月中旬よりプレドニゾロンを15mg/日まで漸減し、精神症状はすみやかに改善した。プレドニゾロンは15mg/日を継続した。12月中旬(入院後第110日目)の頭部MRIでは右側頭葉内側のT2WI, FLAIR画像高信号域は残存していたが、左側頭葉内側のT2WI, FLAIR画像高信号域はほぼ消失した(Fig. 1-C)。また、このときはじめて造影検査を施行しているが、異常造影所見をみとめなかった。日常生活に支障がなくなり12月下旬に退院した。退院後、入院時の血清で抗VGKC抗体が陽性であり、経過や治療により変動していたことが判明し(Fig. 2)、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎と診断した。2007年9月上旬の時点でプレドニゾロン15mg/日を継続しているが、症状の再燃はなく、臨床的には改善しているものの、頭部MRI所見では前年の12月中旬とくらべ変化はなく、以前の所見が固定していた。

### 考 察

本例は臨床所見および頭部MRI所見から辺縁系脳炎と考えられた。傍髄毒性症候群、ウイルス性髄膜炎、膠原病、橋本病は諸検査より否定的と考えられたこと、低Na血症をみとめたこと、髄液細胞増多をみとめないことから、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎を第一にうたがった。既報<sup>2)</sup>にないステロイドパルス療法をおこない、症状の軽快をえた。治療後、抗

VGKC抗体が陽性であることが判明し、診断を確定した。

本例は抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎として、いくつかの興味深い臨床像を呈した。いずれの症状も近時記憶障害とともに増悪し、ステロイドパルス療法後に消失した。手指振戦については、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎において合併したという文献上の記載はない。画像上も説明困難な症状ではあるが、気分の変調の出現と同時に出現し、精神症状の改善とともに軽快したことから辺縁系脳炎にともなう症状と考えた。本例の手指振戦は、3Hzと低頻度であり中枢起源のものが推測される。しかし、手指振戦の経過が不眠や記憶障害とは若干ことになっている点より(Fig. 2)、これらの責任病巣がことなる可能性も検討する必要がある。また、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎において、ミオクローヌスを合併した報告もあり<sup>2)</sup>、かつミオクローヌスはしばしば律動的にみえることから、今後、再燃時には表面筋電図もふくめた検討が重要である。

また、不眠はneuromyotonia、発汗過多、不眠、幻覚を主徴とするMorvan症候群<sup>8)</sup>の症状のひとつとして報告されている。本例は、抗VGKC抗体陽性疾患には、末梢のカリウムチャンネル機能異常を背景とするIssacs症候群、末梢病変と中枢病変が併存するMorvan症候群に加えて、中枢神経系の病態のみを呈する一群があることを示した。抗VGKC抗体陽性疾患の臨床スペクトラムを考える上で重要な症例と考えられた。

さらに近時記憶障害や不眠が、寛解と再発をみとめた点も

注目すべき特徴であった。これまで再発をみとめた報告<sup>2)</sup>、自然寛解をみとめた報告<sup>3)</sup>は少数ながら存在する。抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎は、再発・寛解という経過をとりうることを認識し、すみやかな診断、治療をおこなう必要がある。

一方、本例では記憶障害出現時に低 Na 血症を呈していた。文献上、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎における低 Na 血症の合併の報告は、24 例中 12 例で確認されており<sup>1)2)3)10)</sup>、低 Na 血症の原因としては SIADH が関与しているとの報告が多い<sup>2)</sup>。本例では、9 月上旬と下旬の 2 度にわたり血漿浸透圧を測定しているが、いずれも正常範囲であった。本例の低 Na 血症はステロイド療法により改善していることより、辺縁系脳炎にともなった症状と考えたが、SIADH の関与については不明である。抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎における低 Na 血症については、今後も症例の蓄積により病態を検討する必要があると考えられた。

頭部 MRI 所見では 2006 年 5 月に中等度のびまん性脳萎縮をみとめた。抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の 10 例中 2 例に進行にともなう脳萎縮をみとめたという報告<sup>2)</sup>もあるが、本例の発症初期からみとめられた脳萎縮は、脳炎の発症以前から存在していたものと考え、今後さらに脳萎縮が進行するか否かについては、慎重な経過観察が必要である。造影検査については、急性期には施行できておらず、2006 年 12 月の時点で施行しているが、異常造影所見をみとめなかった。今後、急性期の造影検査での確認が必要であるが、検索しえなかつた異常造影所見をみとめた報告はみとめなかった。

最後に、本疾患に対する治療について考察したい。Vincent<sup>2)</sup>らは免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法が有効であることを報告している<sup>2)</sup>。さらに、免疫グロブリン大量療法、または血漿交換療法のみならず、もしくは両者に、経口ステロイド剤を併用している症例と、併用していない症例の経過についても比較し、ステロイド剤を併用した症例では治療効果が大きかったことを報告している<sup>2)</sup>。また、本例と同様にステロイド剤のみで治療をおこない、良好な転帰をえている報告もあり<sup>3)</sup>。抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎における、ステロイド剤による治療は有用であると考えた。現時点では治療法に関して一定の見解はえられていないが、われわれは本例のようにステロイド剤にて治療を開始し、治療効果が不十分なばあいには、免疫グロブリン大量療法、もしくは血漿交換を併用するという方法も選択肢の一つとして検討してよいものと考えてい

る。

謝辞：抗 VGKC 抗体を測定していただいた鹿児島大学 渡邊修先生、有村公良先生、長崎大学 本村政勝先生、白石裕一先生に感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Buckley C, Oger J, Clover L, et al: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001; 50: 73—78
- 2) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701—712
- 3) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al: Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004; 62: 1177—1182
- 4) Schott JM, Harkness K, Barnes J, et al: Amnesia, cerebral atrophy, and autoimmunity. *Lancet* 2003; 361: 1266
- 5) Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, et al: Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2003; 54: 530—533
- 6) Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O, et al: Isaacs' syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve* 2002; Suppl 11: 55—58
- 7) Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, et al: Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002; 125: 1887—1895
- 8) Liguori R, Vincent A, Clover L, et al: Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001; 124: 2417—2426
- 9) 渡邊 修, 有村公良: Isaacs 症候群の病因. *神経内科* 2006; 64: 341—345
- 10) Ohshita T, Kawakami H, Maruyama H, et al: Voltage-gated potassium channel antibodies associated limbic encephalitis in a patient with invasive thymoma. *J Neurol Sci* 2006; 250: 167—169

## 多発性硬化症に対する interferon- $\beta$ 1b の治療評価 —再発群と非再発群の臨床背景の比較—

細川 隆史\*      中嶋 秀人\*,\*\*      池本 敏行\*\*\*  
杉野 正一\*      木村 文治\*      花房 俊昭\*

【要約】 多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の interferon- $\beta$ 1b (IFN- $\beta$ 1b) 治療反応性に関わる因子を明らかにするため、IFN- $\beta$ 1b を2年間以上継続している再発寛解型 MS 10例を、IFN- $\beta$ 1b 導入後2年間において臨床的再発を認めた再発群5例、臨床的再発を認めなかった非再発群5例に分け、臨床的背景、病型、MRI所見、抗核抗体、各種自己抗体、髄液所見など免疫学的背景について比較検討した。臨床病型が視神経脊髄型 MS (optic-spinal MS : OSMS) の症例、脊髄 MRI において3椎体以上の脊髄病巣 (longitudinally extensive spinal cord lesion : LESCL) を有する症例、IFN- $\beta$ 1b 導入時神経学的重症度 (Expanded Disability Status Scale : EDSS) が高い症例、IFN- $\beta$ 1b 導入までの期間が長い症例、IFN- $\beta$ 1b 導入前1年間の再発回数が少ない症例、各種自己抗体陽性例では、IFN- $\beta$ 1b の効果が低下する可能性があり、治療開始前に臨床所見を十分検討する必要があると考えられた。

(神経治療 25 : 589-595, 2008)

**Key Words :** multiple sclerosis, interferon- $\beta$ 1b, conventional MS, optic-spinal MS

### はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) に対する interferon  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) の効果として、再発率の低下、再発時の重症度の軽減などが多くの臨床試験において証明されており、長期予後を改善する治療として最もエビデンスのある世界標準の治療法である<sup>1)</sup>。IFN- $\beta$ 療法の問題点として、本剤投与にも関わらず頻回の再発や悪化・進行をきたす一群が存在することが挙げられる。治療反応性に関わる因子として、発症から治療開始までの期間、中相抗体出現の有無などの報告があるが、それらの方法

を用いても治療反応性の予見は充分であるとはいえず、さらなる予見法の確立が急務である。今回われわれは MS の病態に関わる免疫学的機序、また、治療反応性に関わる因子を明らかにするため、IFN- $\beta$ 1b 導入後2年間において臨床的再発を認めた再発群、臨床的再発を認めなかった非再発群に分け、臨床的背景、病型、MRI所見、抗核抗体、各種自己抗体、髄液所見など免疫学的背景について比較検討したので報告する。

### 対象と方法

McDonald の診断基準<sup>2)</sup>により診断が確実とされ、IFN- $\beta$ 1b を2年間以上継続している再発寛解型 MS 10例 (全例女性) を対象とし、各症例の診療録、保存検体より後ろ向きに検討した。年齢 32~64歳 (平均 47歳)、EDSS は 1.5 から 7.0 であった。臨床病型の内訳は、通常

\* 大阪医科大学第一内科

\*\* 清恵会病院内科

\*\*\* 大阪医科大学中央検査部

(2008年2月11日受付/2008年6月2日受理)

**Table 1** Patients' baseline characteristic in non-relapses and relapses

	Non-relapse (n=5)	Relapse (n=5)	p value
Age (Years)	43.6 ± 11.9	55.4 ± 8.2	0.095
Sex			
Male	0	0	
Female	5	5	
Relapse rate during 1 year after IFN-β1b	0	1.8 ± 1.5	
Relapse rate during 2 year after IFN-β1b	0	2.4 ± 1.1	

Data are mean ± SD. Statistical analyze was performed by use of Mann-Whitney U test.

IFN-β1b = interferon-β1b.

**Table 2** Brain and spinal MRI findings in non-relapses and relapses

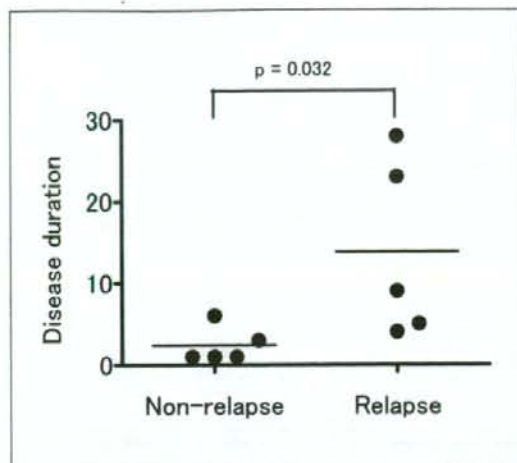
Clinical course	Type of MS	Brain MRI findings		Spinal MRI findings		
		Number of lesions	Gd	Location of lesion	LESCL	Gd
Non-relapse 1	CMS	10	+	None	-	-
Non-relapse 2	CMS	4	-	C2, C5	-	+
Non-relapse 3	CMS	21	+	C2	-	-
Non-relapse 4	CMS	5	+	Th3, Th6	-	+
Non-relapse 5	OSMS	0	-	C1	-	+
Relapse 1	CMS	3	-	C3	-	-
Relapse 2	OSMS	3	+	C2, C5	-	+
Relapse 3	OSMS	4	-	C2, Th2~5	+	-
Relapse 4	OSMS	4	-	C3~6, Th3~7	+	+
Relapse 5	OSMS	4	+	Th2~7	+	+

MS = multiple sclerosis ; CMS = conventional MS ; OSMS = optic-spinal MS ; Gd = Gadolinium-enhanced lesion ; C = cervical ; Th = thoracic ; LESCL = longitudinally extensive spinal cord lesion.

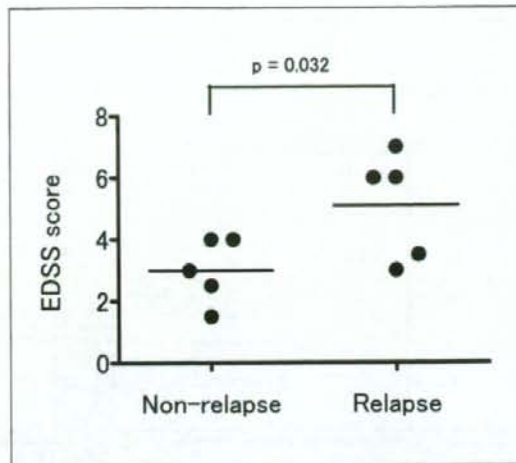
型MS (conventional MS : CMS) 5例, 視神経脊髄型MS (optic-spinal MS : OSMS) 5例であった。IFN-β1b治療は8 MIU/隔日を維持投与量とした。IFN-β1b導入後2年間の観察期間内において再発を認めたものを再発群, 再発を認めなかったものを非再発群と分類し比較検討した (Table 1)。尚, 再発とは24時間以上持続する神経症状の臨床的な増悪とした。

臨床的背景では, 臨床病型, IFN-β1b導入時年齢, 初発からIFN-β1b導入までの期間, IFN-β1b導入時臨床的重症度, IFN-β1b導入前の総再発回数, 導入前1年間の再発回数, 導入前2年間の再発回数, 総再発回数を

測定した。なお, 臨床的重症度はEDSS (Expanded Disability Status Scale) を用いて評価した。頭部MRI所見では病巣の総数, ガドリニウム造影病巣の有無, 脊髄MRI所見では病変の局在, 3椎体以上の脊髄病巣 (longitudinally extensive spinal cord lesion : LESCL) の有無, ガドリニウム造影病巣の有無を判定した。髄液では, 細胞数, 蛋白, IgG, IgG index, oligoclonal IgG bands, myelin basic proteinを測定した。末梢血では白血球数, IgG, IgA, IgM, 補体価, 抗核抗体価, 各種自己抗体を測定した。尚, 髄液, 末梢血所見は, IFN-β1b導入前の再発時の検体を使用した。末梢血T



**Fig. 1** Disease duration in non-relapses and relapses  
The 5 MS patients experiencing relapses were compared with the other 5 relapse-free patients. The non-relapse group showed shorter disease duration than the relapse group ( $p = 0.032$ ). Statistical analyze was performed by use of Mann-Whitney U test.



**Fig. 2** EDSS score in non-relapses and relapses  
The 5 MS patients experiencing relapses were compared with the other 5 relapse-free patients. The non-relapse group showed higher Kurtzke's expanded disability status scale (EDSS) scores than the relapse group ( $p = 0.032$ ). Statistical analyze was performed by use of Mann-Whitney U test.

細胞表面ケモカインレセプター発現率では、ヘパリン処理した末梢血より赤血球を溶血させ単核細胞を調整し、FITCもしくはPE標識の抗CD3抗体、抗CD4抗体、抗CD8抗体、抗CXCR3抗体、抗CCR5抗体、抗CCR4抗体を用いて、3カラーフローサイトメトリー法にて各ケモカインレセプターを発現しているCD4T細胞、CD8T細胞の比率を測定した<sup>3)</sup>。

## 結 果

### 1. 臨床的背景

10例中5例にIFN- $\beta$ 1b導入後2年間の観察期間内において臨床的再発を認め、再発群と分類した。再発群のうち1例はIFN- $\beta$ 1b導入後再発回数が減少せず (Relapse 5)、1例は再発回数が増悪した (Relapse 3)。IFN- $\beta$ 1b導入時年齢は両群で明らかな有意差を認めなかった (Table 1)。臨床病型はCMSの症例は再発群で1例、非再発群で4例と非再発群が多かった (Table 2)。また、初発からIFN- $\beta$ 1b導入までの期間は再発群と比較して非再発群で有意に短く (Fig. 1)。IFN- $\beta$ 1b導入時EDSSは再発群と比較して非再発群で有意に低かった (Fig. 2)。IFN- $\beta$ 1b導入前の総再発回数、導入前2年間の再発回数は両群で明らかな有意差を認めなかったが、導入前1年間の再発回数は、再発群と比較して非再発群

で有意に多かった (Fig. 3)。

### 2. MRI所見

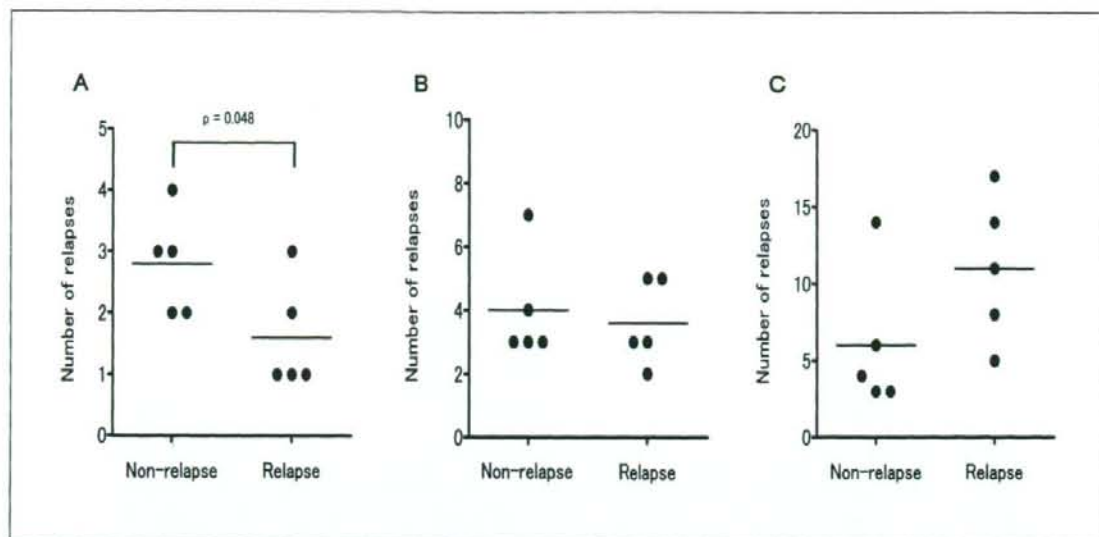
データの詳細を Table 2 に示す。頭部MRI所見では、ガドリニウム造影病巣を有する症例は両群で有意差を認めなかったが、病巣の総数は非再発群で多い傾向がみられた。脊髄MRI所見では、ガドリニウム造影病巣を有する症例は両群で有意差を認めなかったが、LESCLを有する症例は再発群で3例、非再発群で0例と再発群が多かった。

### 3. 検査所見

データの詳細を Table 3, 4 に示す。髄液所見では、oligoclonal IgG bandは再発群と比較し非再発群で高い傾向がみられたが有意ではなく、また細胞数、蛋白、IgG、IgG index、myelin basic proteinにおいても両群で有意差を認めなかった。末梢血所見では白血球数、IgG、IgA、IgM、補体価では有意差を認めなかった。抗核抗体価は、非再発群と比較し再発群で高い傾向がみられたが、有意ではなかった。各種自己抗体は非再発群ではすべて陰性であったのに対し、再発群では5例中4例で何らかの自己抗体陽性であり、各種自己抗体陽性率は再発群で有意に高かった。

IFN- $\beta$ 1b治療導入前に採血された検体を用いて、抗CD3抗体と抗CD4抗体または抗CD8抗体、さらに抗





**Fig. 3** Number of relapses in non-relapses and relapses (A : during 1 year prior IFN- $\beta$ 1b treatment, B : during 2 years prior IFN- $\beta$ 1b treatment, C : during the total course of illness prior IFN- $\beta$ 1b)

The 5 MS patients experiencing relapses were compared with the other 5 relapse-free patients. The non-relapse group showed a greater number of relapses in the year prior IFN- $\beta$ 1b treatment ( $p = 0.048$ ). Statistical analyze was performed by use of Mann-Whitney U test.

**Table 3** Laboratory features in non-relapses and relapses

	Non-relapses (n = 5)	Relapses (n = 5)	p value
CSF			
cell count (/mm <sup>3</sup> )	4.33 $\pm$ 1.51	2.67 $\pm$ 2.53	0.19
Protein (mg/dl)	33.8 $\pm$ 7.6	36.4 $\pm$ 23.1	0.73
IgG (mg/dl)	7.6 $\pm$ 4.1	3.7 $\pm$ 0.9	0.19
IgG index	1.67 $\pm$ 0.97	0.79 $\pm$ 0.12	0.19
Serum			
WBC (/mm <sup>3</sup> )	6,308 $\pm$ 2,254	5,142 $\pm$ 1,505	0.31
IgG (mg/dl)	1,073 $\pm$ 273	1,217 $\pm$ 420	0.69
IgA (mg/dl)	182 $\pm$ 52	198 $\pm$ 95	1.00
IgM (mg/dl)	144 $\pm$ 56	100 $\pm$ 49	0.31
C3 (mg/dl)	95 $\pm$ 22	107 $\pm$ 37	0.84
C4 (mg/dl)	24 $\pm$ 16	26 $\pm$ 19	0.84
CH50 (U/ml)	44 $\pm$ 12	55 $\pm$ 15	0.31
ANA (20 $\times$ 2 <sup>x</sup> )	0.25 $\pm$ 0.50	3.40 $\pm$ 2.97	0.06

Data are mean  $\pm$  SD. Statistical analyze was performed by use of Mann-Whitney U test.  
IFN- $\beta$ 1b = interferon- $\beta$ 1b.

**Table 4** OB, MBP and serum autoantibodies in non-relapses and relapses

Clinical course	OB	MBP	Serum autoantibodies				
			ANA	ss-DNA	ds-DNA	SS-A	SS-B
Non-relapse 1	-	+	-	-	-	-	-
Non-relapse 2	-	+	×40	-	-	-	-
Non-relapse 3	+	-	-	-	-	-	-
Non-relapse 4	+	+	-	-	-	-	-
Non-relapse 5	-	-	-	-	-	-	-
Relapse 1	-	-	-	-	-	-	-
Relapse 2	-	+	×1,280	+	-	-	-
Relapse 3	-	+	×2,560	-	-	+	-
Relapse 4	-	-	×80	+	-	+	-
Relapse 5	-	+	×80	+	+	-	-

OB = oligoclonal IgG bands ; MBP = myelin basic protein ; ANA = antinuclear antibody ; ss-DNA = single-strand anti-DNA antibody ; ds-DNA = double-strand anti-DNA antibody ; SS-A = anti-SS-A/Ro antibody ; SS-B = anti-SS-B/La antibody.

**Table 5** Percentage of T cells expressing chemokine receptors within the T-lymphocyte population

	Non-relapse (n=5)	Relapse (n=5)	p value
CD4CXCR3/CD3	22.04 ± 7.93	22.6 ± 2.19	0.438
CD8CXCR3/CD3	21.82 ± 7.81	27.28 ± 5.68	0.123
CD4CCR5/CD3	6.48 ± 4.27	5.98 ± 1.99	0.410
CD8CCR5/CD3	13.90 ± 4.92	12.12 ± 5.69	0.305
CD4CCR4/CD3	11.88 ± 4.06	10.99 ± 3.42	0.358
CD8CCR4/CD3	1.13 ± 0.44	2.38 ± 3.11	0.211

Data are mean ± SD. Statistical analyze was performed by use of Mann-Whitney U test.

CXCR3抗体, 抗CCR5抗体, 抗CCR4抗体のいずれかの抗ケモカインレセプター抗体を用いて3カラーフローサイトメトリー法にてT細胞中の各ケモカインレセプターを発現するCD4 T細胞, またはCD8 T細胞の比率を測定した。CXCR3とCCR5はTh1細胞に発現し, CCR4はTh2細胞に発現するケモカインレセプターであり, Th1細胞であるCD4CXCR3細胞の比率が健康者に比べてMS患者で高くなることが報告されているが<sup>2)</sup>, IFN-β1b治療導入前において再発群と非再発群との間に各ケモカインレセプター発現比率の差を認めなかった (Table 5)。

## 考 察

IFN-β1b治療と臨床病型との関連について, 2005年に発表された日本国内のMS患者205人を用いて行ったIFN-β1b治療成績ではOSMS, CMSとも同等の効果があると報告された<sup>4)</sup>。しかし, その後OSMSではIFN-β1b治療の効果乏しく, IFN-β1b治療中に悪化する症例が報告され<sup>5,6)</sup>。日本国内のIFN-β1b臨床治療成績における臨床病型と治療効果の関係について再度解析された結果, OSMSだけでなくCMSにおいても脊髄MRIでLESCLを持つ症例ではIFN-β1bの効果劣ることが報告された<sup>7)</sup>。本研究においても非再発群に比べ再発群ではOSMSの頻度が高かったが, 特にLESCLを伴う

OSMSにおいてIFN- $\beta$ 1b反応性が低い結果が得られ、IFN- $\beta$ 1b治療を行う場合、OSMS、特にLESCLを呈する症例ではその治療反応性が低いことがあることに留意しなければならない。

IFN- $\beta$ の治療導入時期について、IFN- $\beta$ の早期導入がより有効であることは複数の大規模臨床試験で示されており<sup>9-10)</sup>、中でもComiらの報告では、初発のMSと再発を繰り返したMSとを比較し、治療反応性はMSの初発群の方がより高かったことが示された<sup>9)</sup>。本研究において寛解再発型MSではIFN- $\beta$ 1b導入時に臨床重症度がより軽症の例で、また、発症からIFN- $\beta$ 1b導入までの期間がより短い症例でIFN- $\beta$ 1bに対する治療反応性が良く、さらに、IFN- $\beta$ 1b導入1年前の再発回数を再発群と非再発群とで比較したところ、非再発群において再発回数が有意に多かった。MSでは発症早期に自己免疫疾患としての疾患活動性が亢進していることが多く、このような活動性の高い症例においてIFN- $\beta$ 1bの免疫制御作用がより有効に発揮されることを示唆していると思われる。以上より、IFN- $\beta$ は欧米人だけでなく日本人においても、出来るだけ早期に、また、疾患活動性が高い時期に導入すべきと考えられる。

本研究においてIFN- $\beta$ 1bの再発予防効果はCMSに比べてOSMS、特にLESCLを有するOSMSで低下することが明らかとなり、また、近年の報告では、IFN- $\beta$ 1bはCMSでもLESCLを有する症例では有さない症例に比しIFN- $\beta$ 1bの効果が劣ることも示されている。MS、特にCMSではその病態においてTh1反応を介する細胞性免疫が関与しているのに対し、OSMSとオーバーラップする疾患と考えられてきた欧米のNeuromyelitis optica (NMO)では、抗好中球抗体<sup>11)</sup>、抗リン脂質抗体<sup>12)</sup>、抗DNA抗体<sup>13)</sup>、抗甲状腺抗体<sup>14)</sup>などの自己抗体の陽性頻度が高いことが示され、さらに、NMOの特異自己抗体としてNMO-IgG<sup>15)</sup>が発見され、その病態に液性免疫が深く関与していることが明らかになり、CMSとNMOとでは免疫学的に異なる病態と考えられるようになった。これまで日本型MSともいわれてきたOSMSは欧米のNMOである重症OSMSとCMSと同じスペクトルに属する軽症OSMSに二分化されること、病型やLESCLの有無によりIFN- $\beta$ の治療効果に差があることから、MSの中でも病型により免疫学的病態が異なることと考えられるようになった。今後、MSの病態の詳細な解析を重ね、種々の治療に対する効果を検討することにより、それぞれの臨床病型に適した治療戦略を組み立てることが可能になると考えられる。

## 結 論

本研究ではMSに対するIFN- $\beta$ 1b治療反応性について2年間のIFN- $\beta$ 1b治療中に臨床的再発を認めた再発群と再発を認めなかった非再発群とに分けて後ろ向きに検討した。臨床病型がOSMSの症例、脊髄MRIにおいてLESCLを有する症例、IFN- $\beta$ 1b導入時EDSSが高い症例、IFN- $\beta$ 1b導入までの期間が長い症例、各種自己抗体陽性例では、IFN- $\beta$ 1bの治療効果が劣る場合があり、IFN- $\beta$ 1b治療開始にあたっては、臨床病型、罹病期間、重症度、MRI所見、自己抗体の有無などあらゆる角度から検討した上で、十分なインフォームド・コンセントが必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Stuart WH : Current clinical perspectives on the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 63 (Suppl 5): S1-2, 2005
- 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) Nakajima H, Fukuda K, Doi Y et al : Expression of Th1/Th2-related chemokine receptors on peripheral T cells and correlation with clinical disease activity in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 52 : 162-168, 2004
- 4) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y et al : Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients : a randomized, multicenter study. *Neurology* 64 : 621-630, 2005
- 5) Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H : Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 252 : 57-61, 2007
- 6) 田澤浩一, 露崎 淳, 池田修一ほか : IFN $\beta$ -1bで増悪したと考えられた再発寛解型多発性硬化症の1例. *神経内科* 62 : 269-274, 2005
- 7) 斎田孝彦ほか : 多発性硬化症interferon-beta1b (IFNB) 試験再解析 : 長い脊髄病変を有す群は効果が低い (会) 第48回日本神経学会総会プログラム・抄録集. 日本神経学会, 東京, 2007, p209
- 8) Comi G, Filippi M, Barkhof F et al : Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis : a randomized study. *Lancet* 357 : 1576-1582, 2001
- 9) Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al : Treatment with interferon beta-1b delays conversion to

- clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 67 : 1242-1249, 2006
- 10) Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al : Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 343 : 898-904, 2000
- 11) Nakashima I, Fujiwara K, Sato N et al : Clinical and laboratory features of myelitis patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Neurol Sci* 157 : 60-66, 1998
- 12) Fukazawa T, Morikawa F, Mukai M et al : Anticar-
- diolipin antibodies in Japanese patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 88 : 184-189, 1993
- 13) Kira J, Goto I : Recurrent opticomyelitis associated with anti-DNA antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 : 1124-1125, 1994
- 14) Sakuma R, Fujiwara K, Sato N et al : Optic spinal form of multiple sclerosis and anti-thyroid autoantibodies. *J Neurol* 246 : 449-453, 1999
- 15) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364 : 2106-2112, 2004

## The Response to Treatment with Interferon beta-1b in Patients with Multiple Sclerosis

Takafumi HOSOKAWA, Hideto NAKAJIMA\*, Toshiyuki IKEMOTO\*\*,  
Masakazu SUGINO, Fumiharu KIMURA, Toshiaki HANAFUSA

Department of Internal Medicine I, Osaka Medical College

\* Department of Internal Medicine, Seikeikai Hospital

\*\* Department of Central Laboratory, Osaka Medical College

Interferon (IFN)- $\beta$ 1b is effective in reducing relapses and magnetic resonance imaging (MRI) lesions in multiple sclerosis (MS). However, some patients show a poor response to this drug, and other therapeutic approaches need to be considered. We investigated clinical and laboratory data of 10 patients with MS who had received treatment with IFN- $\beta$ 1b over 2 years. The 5 MS patients experiencing relapses were compared with the other 5 relapse-free patients. Conventional MS (CMS) was significantly more common

in the non-relapse patients than in the relapse patients, and the non-relapse patients did not show spinal cord lesions extending for more than three vertebral segments from MRI. In addition, the non-relapse group showed higher Kurtzke's expanded disability status scale (EDSS) scores, shorter disease duration, a greater number of relapses in the year prior IFN- $\beta$ 1b treatment, and a markedly lower frequency of auto-immune antibodies.

# 妊娠に伴う非ヘルペス性辺縁系脳炎

山崎 恒夫 岡本 幸市

## はじめに

妊娠に伴って非ヘルペス性辺縁系脳炎がまれに出現することが報告されている<sup>1-5)</sup>。本稿では、われわれが経験した1例<sup>5)</sup>の臨床経過を詳述するとともに、過去の報告例の特徴をまとめることとする。

## 症例呈示

症例： 34歳(妊娠31週)(表の症例4)

主訴： 意識消失発作、傾眠、興奮

既往歴： 特記すべき事項なし

妊娠・出産歴： 妊娠3回、出産3回

現病歴： 2003年5月24日から38~39℃の発熱と、下腹部・鼠径・下肢に径1~1.5cm程度の赤い皮疹が多数出現した。5月30日朝、意識を消失し転倒した。意識はすぐ回復したが、健忘がみられるようになった。6月1日近医脳神経外科を受診。名前や生年月日を答えられないものの、頭部MRIに異常がないことから精神疾患を疑われた。妊娠中であることからかかり

やまざき つねお 群馬大学医学部附属病院/神経内科講師  
おかもと こういち 同 教授

つけの産婦人科に入院。徘徊等の異常行動を認めたが、本人の希望により6月6日に退院。しかし帰宅後も38.5℃の発熱を認め、傾眠傾向も出現。錯乱状態や失禁も出現したため、同日に再度同産婦人科に入院。入院後興奮状態が強いため6月7日未明に当院へ紹介となった。

入院時現症： 体温38℃。胎児に問題はなかった。

神経学的所見： 意識は混迷状態にあり、時々奇声を発して空中のものをつかもうとする動作がみられた。また「何だって、何だって、何だって」という状況にそぐわない発言を繰り返した。従命には全く従わず、口をもごもごさせるような不随意的動きがしばしば出現した。四肢に活発な動きがみられることから、明らかな麻痺はないものと考えられた。四肢腱反射は全般に亢進し、両側に病的反射が出現していた。

検査所見： 白血球数13,000/ $\mu$ lと上昇。CRP 0.5mg/dlだった。低栄養、貧血がみられた。肝トランスアミナーゼ値は中等度に上昇していたが、各種自己抗体は陰性だった。血清EBVはVCA-IgGのみ陽性、IgMは陰性だった。髄液の細胞数は6/ $\mu$ l、蛋白16mg/dl、糖72mg/dlであり、髄液ウイルス抗体価、細菌、真菌、結核菌培養はすべて陰性だった。髄液PCR検査でもHSV、EBV、結核菌は陰性であった。入院時に

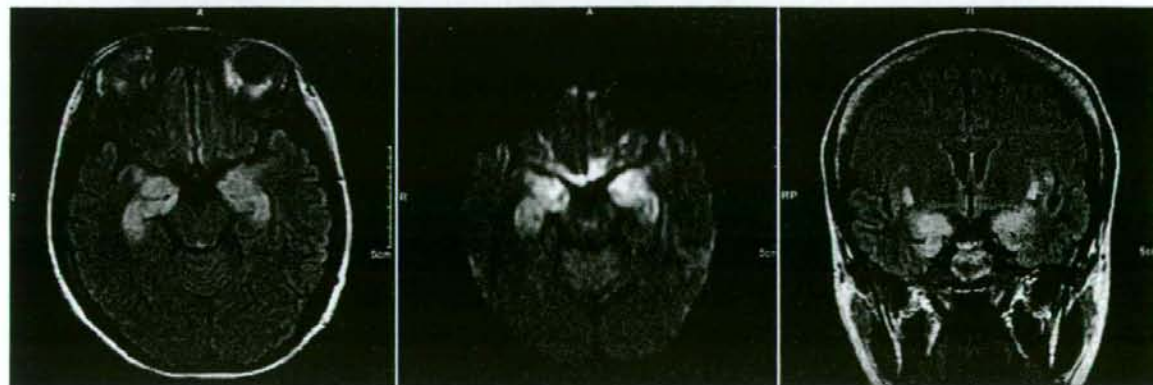
## 当科入院時の頭部MRI画像

軸位断FLAIR画像で海馬・扁桃核を中心とした高信号域を両側に認め、同部位は拡散強調画像でも異常信号を呈している。冠状断FLAIR画像では、異常信号は帯状回や島皮質下にも及んでいることがわかる。

FLAIR画像(軸位断)

拡散強調画像

FLAIR画像(冠状断)



検査した血清抗 GluR2 IgM 型自己抗体(陽性), IgG 型(陰性), 抗 GluR2 IgM 型(陰性), IgG 型抗体(陰性)だった, MRI では両側海馬, 扁桃体, 帯状回などに比較的限局した T2, FLAIR, DWI で高信号, T1 で低信号の病変を認めた(図).

入院後経過: 当初はヘルペス脳炎の可能性も考え, アシクロピルを使用し, またγグロブリン製剤を併用した. 入院翌日には非ヘルペス性辺縁系脳炎を考えてメチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法を開始した. 入院後も不穏状態は継続し, 時に左手から始まり, 顔面へ拡がる痙攣発作がみられるようになったため, アレピアチンを開始した, ステロイドパル

ス2日目終了後の6月9日夕方より, 開閉眼, 離握手の指示に従ったり, 家族の問いかけに頷いたり, 首を振るなどの意識レベルの改善を認めた, 以後症状は徐々に改善し, 6月19日には意識清明となった, また MRI の信号変化も経過に伴って改善した. 軽度の記憶力障害は残存したが, 本人の希望もあり7月4日退院となった. 妊娠36週の7月13日には自然分娩で出産した. 当科外来への通院は自己中断となったが, 7月25日の時点で日常生活には全く支障がないレベルまで改善した.

	症例1(渡辺ら <sup>1)</sup> )	症例2(吉澤ら <sup>2,3)</sup> )	症例3(伊藤ら <sup>4)</sup> )	症例4(齋藤ら <sup>5)</sup> )
発症年齢	25歳	34歳	28歳	34歳
発症時胎児週齢	妊娠10週	妊娠20週	妊娠24週	妊娠31週
妊娠・出産歴	不明	有	初妊	有
初発症状	頭痛・発熱	頭痛・発熱	頭痛・発熱	発熱・皮疹
神経学的症状の発現までに要した日数(初発神経症状)	4日(失見当識)	14日(意味不明な言動・支離滅裂な会話)	8日(失見当識・短期記憶障害)	6日(意識消失・健忘)
痙攣の有無	全身性強直性痙攣	有	不明	有
精神症状	不明	有	不明	有
不随意運動の有無	口を尖らすような運動	不明	不明	口をモゴモゴと動かす
髄膜刺激徴候	なし	不明	有(軽度)	なし
筋硬直の有無	不明	有(四肢・体幹・頸部)	不明	なし
人工呼吸器管理の有無	なし	有(2.5か月間)	なし	なし
血清抗体価等の検査	抗核抗体陽性(2,560倍) 抗SS-A抗体陽性 抗SS-B抗体陽性 IgG高値(1,900mg/dl)	各種自己抗体陰性	抗SS-A抗体陽性 抗SS-B抗体陽性	抗核抗体陰性 抗SS-A抗体陰性 抗SS-B抗体陰性 血清・尿アミラーゼ高値
髄液所見(発症時)	細胞数3, 蛋白21mg/dl, 糖63mg/dl	細胞数53, 蛋白33mg/dl	細胞数31, 蛋白19mg/dl	細胞数6, 蛋白16mg/dl, 糖72mg/dl
MRI画像変化	両側辺縁系にT2高信号域	異常所見なし	両側側頭葉内側にT2高信号域	両側海馬・扁桃体・帯状回 T1低信号, T2高信号域
加療	●アシクロピル1g/日 ●γグロブリン5g/日 ●メチルプレドニゾロン1g/日×3日+デキサメタゾン4mg/日	●アシクロピル ●ガンシクロピル ●ビダラビン ●ステロイドパルス×2回	自然軽快	●アシクロピル1.5g/日 ●γグロブリン5g/日 ●メチルプレドニゾロン1g/日×3日×2回
経過と後遺症	副腎皮質ステロイド投薬後, 意識が徐々に改善. 入院14日には逆行性健忘と短期記憶障害が残存するのみ.	ステロイドパルスの効果はなし. 入院10週(妊娠32週)頃より意識が改善, 発症10カ月の時点で後遺症はみられていない.	後遺症なし	発症3週後頃より意識が徐々に改善. 入院1ヵ月後に退院(軽度の記憶力障害残存). 日常生活には全く支障なし. ステロイドパルス有効と判断.
症状消失までの日数	約2週間	入院後164日で退院(軽度言語性記憶力障害残存)	約1週間	約4週間
その他	症状改善後に人工流産. しかし, 神経症状の改善はなし.	意識回復後に帝王切開で出産.	Sjögren症候群を合併. 妊娠は継続.	妊娠36週にて正常分娩.

## 報告例のまとめ

妊娠に伴った非ヘルペス性辺縁系脳炎の報告はわれわれが調べた限りでは本例を含めて4例のみであり、すべて本邦例の報告である(表)。例数が少ないので確かなことを論ずることができないが、いくつかの特徴をうかがうことができる。

まず妊娠についてであるが、妊娠歴や胎週に一定の傾向はなく、正常児を分娩している例があることより、異常妊娠に伴って生じる病態は否定的である。興味深いことに4例とも発症時から明らかな神経症状を示しておらず、4~14日後に失見当識や精神症状を呈している。このことは発熱・頭痛の初発症状から病態が進行して神経症状の発現するまでに一定の時間がかかるためとも考えられるが、本症の発症に先行感染が関与している可能性も否定できない。

2例では自己抗体、とくに Sjögren 関連の抗体上昇がみられ、伊藤ら<sup>4)</sup>の例では、唾液腺生検などにより Sjögren 症候群の診断が確定している。急性辺縁系脳炎に SLE や Sjögren 症候群が合併した報告もあり、表の4例が妊娠を契機として発症した自己免疫の異常のために辺縁系脳炎を生じさせた可能性は否定できないが、われわれの例<sup>5)</sup>や吉澤らの報告<sup>2,3)</sup>では自己抗体は証明されていない。髄液所見ではわずかな細胞数増多がみられる例があるだけで、4例とも明らかな脳炎を疑わせるものではない。一方、4例中3例で明確に辺縁系に MRI の信号異常がみられ、これは有力な診断根拠になりうると思われる。興味深いことに MRI で変化のみられた3例はいずれも比較的短期間にほ

ぼ全快しており、うち2例はステロイドパルス療法の効果がみられている。一方、MRI に変化のみられなかった吉澤らの例<sup>2,3)</sup>は、非常に長期間の人工呼吸管理を必要とし、ステロイド療法に抵抗性である。また、病初期より筋の硬直と外的刺激への無反応という悪性緊張病様症状を示している。これらの特徴はむしろ亀井ら<sup>6)</sup>の「若年女性に好発する非ヘルペス性辺縁系脳炎」の特徴に類似しており、吉澤らの例<sup>2,3)</sup>は他の3例とは別の病態である可能性も否定できない。

以上のように、妊娠に伴って生じた非ヘルペス性辺縁系脳炎の報告は極めてまれであり、報告例の病態にも相違がある。一般に妊娠中は免疫機能に乱れが生じることが知られているが、妊娠と脳炎に病因論的関連性があるのか、あるいは偶発的な合併であるのかを結論づけるにはさらなる症例の蓄積を待つべきと思われる。

謝辞： 血清抗 GluR 抗体を測定していただいた、静岡てんかん神経医療センター高橋幸利部長に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 渡辺春江, 反瀬裕一郎, 長坂高村, 他. 妊娠中に発症した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. 神経内科. 2003; 59: 117-20.
- 2) 吉澤浩志, 太田宏平, 竹内 恵, 他. 良好な転帰をとった重症非ヘルペス性脳炎. 神経内科. 2003; 59: 166-72.
- 3) Nichiyama K, Komori M, Narushima M, et al. A woman who required long-term mechanical ventilation to treat limbic encephalitis during pregnancy. Acta Anaesthesiol Scand. 2007; 51: 252-4.
- 4) 伊藤充子, 内山 剛, 鈴木欣宏, 他. 妊娠中に発症したシェーグレン症候群合併の非ヘルペス性辺縁系脳炎の一例. 臨床神経. 2004; 44: 132.
- 5) 齋藤朋美, 藤田行雄, 池田将樹, 他. 妊娠中に発症した非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例. 臨床神経. 2004; 44: 320.
- 6) 亀井 聡. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJFNHE). 神経進歩. 2004; 48: 827-36.

## 葛根湯加川芎辛夷が誘因と考えられた Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) の1例

市来 征仁 渡邊 修 岡本 裕嗣  
池田 賢一 高嶋 博 有村 公良

**要旨:** 症例は51歳女性である。排便中に1回、入浴中に2回、のたうち回る激しい頭痛が突然に出現した。2回目の頭痛消退後、痙攣発作を呈した。頭部CT、くりかえし施行した髄液検査でくも膜下出血は否定された。頭部MRIで両側後頭葉・両側頭頂葉に拡散強調画像およびFLAIR画像で高信号域をみとめた。脳血管造影でびまん性分節状攣縮をみとめた。三回目の頭痛以降、無症状で、また4カ月後の脳血管造影では、異常は消失しており、Reversible cerebral vasoconstriction syndrome と診断した。発症誘因として、強力な鼻腔鬱血除去作用のある葛根湯加川芎辛夷の関与が考えられた。本例は、漢方薬が誘因と考えられた最初の報告である。

(臨床神経, 48:267-270, 2008)

**Key words:** 可逆性脳血管攣縮症候群 (Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: RCVS), Call-Fleming症候群, 雷鳴様頭痛, 葛根湯加川芎辛夷, 鼻腔鬱血除去剤

### はじめに

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) は、突然の雷鳴様頭痛で発症し、脳動脈の分節状血管攣縮をみとめるも、短期間で改善をみとめる比較的前後のよい疾患であり、Call-Fleming症候群とも呼ばれる<sup>1)2)</sup>。われわれは、強力なエフェドリン様作用を持つ麻黄含有漢方製剤服用を契機に雷鳴様頭痛で発症、可逆的な脳動脈の分節状血管攣縮をみとめ、RCVSと考えられる症例を経験した。考察を加え報告する。

### 症 例

患者: 51歳, 女性。

主訴: のた打ち回る頭痛, 痙攣発作。

既往歴: 慢性副鼻腔炎手術, その他, 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

生活歴: 喫煙は20本/日×25年間, 飲酒はなし。

現病歴: 200X年10月中旬から、鼻炎に対し近医より一週間分処方された葛根湯加川芎辛夷(かっこんとうかせんきゅうしんい)常用量7.5g/日を内服開始した。6日後より、頭痛を自覚していたが、鎮痛薬で自製内であった。8日後(第1病日)、排便中に突然、両側頭部を激しく締め付ける非拍動性頭痛が出現。鎮痛薬は効果なく、嘔気・嘔吐もあったため前医へ担送入院した。意識清明、項部硬直はなかったが、頭痛の

ためにのた打ち回っていた。3D-CTAで左中大脳動脈に未破裂動脈瘤をみとめるものの、髄液検査にて異常をみとめず、くも膜下出血は否定的であった。第8病日昼、入浴中に頭にお湯をかけた途端、同様の頭痛が出現した。頭痛の消退数時間後、右への共同偏視、右手から始まる全身性痙攣発作も出現した。同日再施行された、髄液検査は正常であった。第15病日、入浴中、頭部にお湯をかけた途端、三度目の同様の激しい頭痛が出現した。三度の頭痛の中心は、いずれも左側頭部から左後頭部であったが、発作直後、頭部全体に拡がり、とくに両側から激しく締め付けられる感じで、のたうち回るほどの痛みであった。頭痛のピークは発症時であり、数時間後に徐々に減衰した。第18病日の頭部MRIで両側後頭葉に拡散強調高信号をみとめ、脳血管造影で末梢血管の壁不整がみとめられた。第34病日、中枢神経血管炎のうたがいで、当科に紹介入院した。経過中、血圧上昇はみとめなかった。

入院時身体所見

一般身体所見: 身長: 160cm, 体重: 57kg, 血圧 96/66 mmHg, 心拍数: 60/min, その他に異常をみとめなかった。神経学的所見: 意識清明で、項部硬直などの髄膜刺激徴候はみとめなかった。その他、特記事項はなかった。

入院時検査所見: 検尿正常, 血液検査では、末梢血, 凝固機能検査, 一般生化学的検査に異常をみとめなかった。CRP: 0.45mg/dl, ESR: 13mm/Hと炎症反応もみとめなかった。抗核抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCA, などの自己抗体も陰性であった。通算三度目の髄液検査は、初圧: 17cmH<sub>2</sub>O, 終圧: 9cmH<sub>2</sub>O, 細胞数, 蛋白, 糖, IL-6は正常, MBP陰性, oligo-



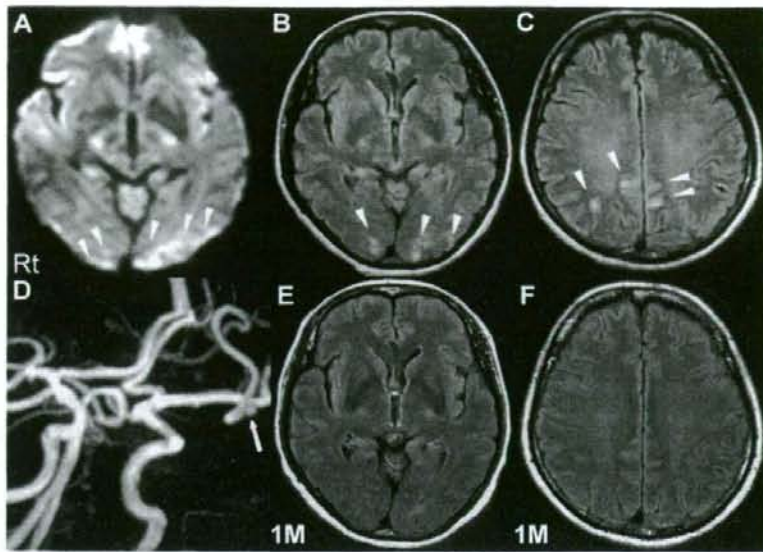


Fig. 1 Brain MRI findings

Bright lesions (ischemic areas) are present in the bilateral occipital lobes on diffusion-weighted images (DWI) (A: TR6000 TE 130). Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences demonstrate multiple lesions in the cortical and subcortical regions of both cerebral hemispheres (arrow head; B, C: TR10000 TE 120). A MR angiogram reveals a small aneurysm at left middle cerebral artery (arrow; D). Follow-up FLAIR sequences (E, F) show disappearance of hyperintense areas.

clonal band 陰性だった。

発症時の頭部 MRI では両側後頭葉・両側頭頂葉に拡散強調画像、FLAIR 画像で高信号域をみとめたが (Fig. 1A~C)、同部位の造影効果はみとめなかった。ADC map は未施行であった。MRA では、左中大脳動脈に小動脈瘤をみとめた (Fig. 1D)。前医で施行された脳血管造影の再評価をおこなった (Fig. 2A~D)。右前大脳動脈主幹部、中大脳動脈・前大脳動脈の末梢領域、脳底動脈、および後大脳動脈を中心にびまん性の分節状血管狭窄をみとめた。入院後の脳波は異常をみとめなかった。

入院後経過：頭痛、痙攣などの症状は当科転院時より消失しており、頭部 MRI の高信号域も消退傾向であった (Fig. 1E, F)。諸検査より全身性血管炎は否定的であったが、中枢神経限局性血管炎を否定しえず、メチルプレドニゾン 1g×3 日間点滴静注およびプレドニゾン漸減療法 (50mg/day より) を開始した。同時に、痙攣発作に対して、フェニトイン 200mg/day の内服を開始した。肝酵素の上昇をみとめ、バルプロ酸 Na 800mg/day に変更した。その後、頭痛、痙攣などの症状再発なく経過した。発症 4 か月後の脳血管造影では、びまん性の血管狭窄所見は完全に消失 (Fig. 2E~H) しており、頭部 MRI での異常所見の再発もみとめなかった。以上の経過より、RCVS と判断した。

## 考 察

本症例は、雷鳴様頭痛、痙攣発作にて発症、可逆性の脳血管攣縮所見をみとめ、RCVS と考えられた症例である。

RCVS は妊娠可能な 20~50 歳台女性に多く、突然の頭痛で発症し、強い血管攣縮による神経症候をとまうばあいもある症候群である。急性期に痙攣発作をとまうばあいもあるが、てんかんへの移行はないとされる。頭痛は、持続的血管収縮がある状況に、運動やバルサルバ手技などによる血管拡張が誘因になるといわれている。RCVS の診断項目として、①突然発症の雷鳴様頭痛、②クモ膜下出血の否定、③髄液検査正常、④脳血管造影での可逆性 (12 週以内に消失)、多巣性、分節状の脳血管攣縮の四点が強調されている<sup>1)</sup>。本例は、これら診断項目をすべて満たしていた。

一方、中枢神経限局性血管炎は、髄膜および脳実質の小動脈、細小動脈に限局した血管炎で、亜急性に発症し、血管病変に基づく多彩な神経症候が出現し、未治療であると、約半年で死亡するといわれている。早期の副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制剤の併用療法が必要となる<sup>2)</sup>。RCVS との鑑別が重要となるが、脳血管造影や頭部 MRI 所見からの鑑別は困難であるといわれ、頭痛の性質、炎症所見の有無、髄液所見、血管狭窄の可逆性が鑑別になるといわれている。

また、本例での可逆性後頭葉白質の MRI 所見は、reversible

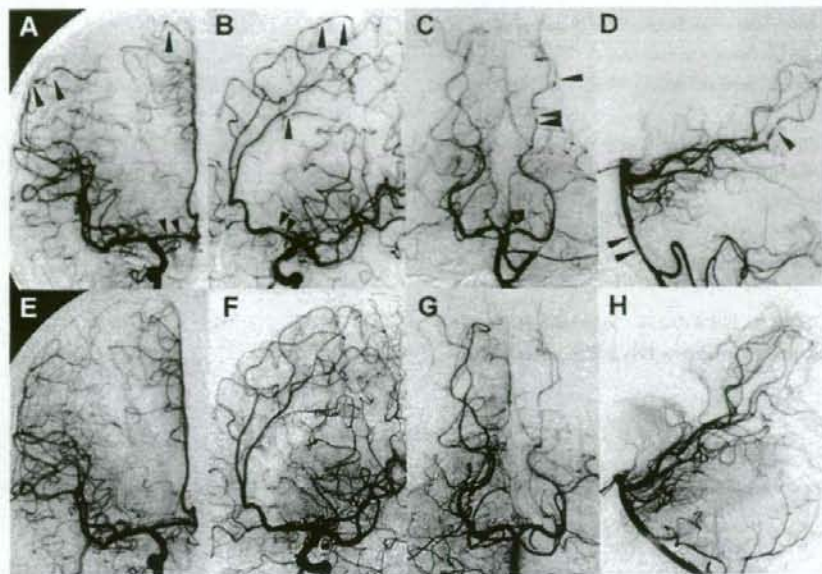


Fig. 2 Multifocal segmental constriction of the cerebral arteries

The initial cerebral angiograph (A-D) show segmental narrowing of the basilar and right anterior communicating arteries, and beading of the distal arteries. The follow-up angiograph (E-H) show complete resolution of the vasoconstriction (A, E: frontal projection of the right internal carotid artery, B, F: lateral projection of the right internal carotid artery, C, G: frontal projection of the basilar artery, D, H: lateral projection of the basilar artery).

posterior leukoencephalopathy (RPLS) と類似している。RPLSは、高血圧性脳症、子癇などをふくんだ概念として1996年 Hinchey らにより提唱された<sup>4)</sup>。画像上、後頭領域を中心とした脳梗塞をとまなわない血管原性浮腫を呈する。頭痛や精神症状、痙攣、視力低下で発症することが多い。病態として、血管攣縮による説と、血圧が自動調節能を超えることにより血液脳関門の破壊をきたすことによりおこる説が唱えられているが、現在は両者が複雑に絡み合っているものと考えられている。RPLSでも血管攣縮をみとめる症例が存在し<sup>45)</sup>、RCVSとRPLSはoverlapする部分があると考えられており<sup>46)</sup>、今後の症例の蓄積が必要であると思われる。本例でも、RCVSによる血管攣縮の結果として、RPLS類似の画像所見を呈したと考えられた。

RCVSの原因として、①妊娠・産褥期、②薬剤(エルゴタミン、スマトリプタン、SSRIなどの抗うつ剤、免疫抑制剤、免疫グロブリン、鼻腔鬱血除去点鼻薬)、③その他(高Ca血症、未破裂囊状動脈瘤など)、および④特発性(片頭痛などの頭痛、起因不明)が挙げられている<sup>1)</sup>。本例は小動脈瘤をみとめた。囊状動脈瘤で血管攣縮がおこるともいわれているが、原因として急激な拡大による牽引、手術侵襲、視床下部障害の可能性が示唆されており<sup>78)</sup>、動脈瘤の周囲を中心におこるといわれており、小動脈瘤であった本例で、可能性は低いと考えられた。

RCVSの原因薬剤としてエフェドリンや、鼻腔鬱血除去点鼻薬も報告されている<sup>1)</sup>。本例では、強力なエフェドリン作用のある麻黄を含有し、鼻腔鬱血除去の目的で使用される葛根湯加川芎辛夷により発症したものと考えられた。また、本例の雷鳴様頭痛の発症機序として、薬剤により誘発された持続的な血管収縮状態に排便時のいきみや入浴時の湯による血管拡張などが加わった可能性がある。RCVSは予後良好な疾患とされ、中枢性血管炎<sup>3)</sup>と対比して、“benign angiopathy of the CNS”と捉えられている<sup>3)</sup>。雷鳴様頭痛をみとめ、くも膜下出血をみとめず、炎症所見なく、髄液所見が正常であったばあいの鑑別疾患としてRCVSを考える必要がある。

本論文の要旨は第178回日本神経学会九州地方会(平成19年6月、熊本)で報告した。

謝辞：貴重な症例をご紹介いただいた医療法人秋津会徳田脳神経外科病院の水野隆正先生、徳田元院長、ならびにご助言をいただいた当科の野妻智嗣先生、神田直昭先生、有銘工先生、折田悟先生に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al: Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 34-44
- 2) Call GK, Fleming MC, Sealson S, et al: Reversible cerebral

- segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988; 19: 1159—1170
- 3) Moore PM: Diagnosis and management of isolated angitis of the central nervous system. *Neurology* 1989; 39: 167—173
- 4) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494—500
- 5) Singhal AB: Postpartum angiopathy with reversible posterior leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2004; 61: 411—416
- 6) 伊藤泰広, 近藤直秀, 加藤みのりら : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の疾患概念. *神経内科* 2005 ; 63 : 307—322
- 7) Day JW, Raskin NH: Thunderclap headache: symptom of unruptured cerebral aneurysm. *Lancet* 1986; 2: 1247—1248
- 8) Witham TF, Kaufmann AM: Unruptured cerebral aneurysm producing a thunderclap headache. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 88—90
- 9) Hajji-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, et al: Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long-term follow up. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 662—669

### Abstract

#### A case of reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) triggered by a Chinese herbal medicine

Masahito Ichiki, M.D., Osamu Watanabe, M.D., Yuuji Okamoto, M.D.,

Ken-ichi Ikeda, M.D., Hiroshi Takashima, M.D. and Kimiyoshi Arimura, M.D.

Department of Neurology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

A 51-year-old woman started taking Chinese medicine containing ephedra herba as a nasal decongestant. One week later, she had three episodes of thunderclap headache, one during defecation and the others while taking a bath. She then had a convulsive seizure upon resolution of the second headache. A cranial CT did not show subarachnoid hemorrhage. Repeated CSF examinations showed neither xanthochromia nor inflammation. Brain diffusion-weighted and FLAIR MR images revealed high intensity lesions in bilateral hemispheres. A cerebral angiography showed multifocal segmental stenosis of bilateral cerebral arteries. Four months later, follow-up angiography showed normalized flow in all cerebral arteries and we gave a diagnosis of reversible vasoconstriction syndrome (RCVS). She has had no symptoms and signs since the third attack of headache. RCVS is an important disease in the differential diagnosis of thunderclap headache without neurological deficit. This is the first report of RCVS triggered by Chinese herbal medicine.

(*Clin Neurol*, 48: 267—270, 2008)

**Key words:** reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS), Call-Fleming syndrome, thunderclap headache, Chinese herbal medicine, nasal decongestant

## BRIEF CLINICAL NOTES

## ウイルス性小脳炎による opsoclonus-polymyoclonia 症候群の 1 例\*

小林 史和\*\* 長坂 高村\*\* 小林 理恵子\*\*  
塩澤 全司\*\* 高橋 幸利\*\*

Key Words : opsoclonus-polymyoclonia syndrome, cerebellitis, glutamate receptor autoantibody, adult onset

Opsoclonus-polymyoclonia 症候群(以下, OPS と略)は opsoclonus, myoclonus, 失調を三徴とし, 副腎皮質ステロイドの有効率が高いことなどより自己免疫学的機序が想定されている。OPS 発症の契機として脳炎・脳症などの関与が考えられているが, 近年, 急性脳炎・脳症の発症メカニズムとしてウイルスの直接的な侵襲によって発症する一次性脳炎のほかに, 自己免疫学的機序を介した二次性脳炎も存在することが注目されている。われわれは, 抗グルタミン酸受容体自己抗体(以下, 抗GluR抗体と略)陽性のウイルス性小脳炎に合併した OPS の成人例を経験したので報告する。

## 症 例

患者: 32歳, 男性, 会社員。

主訴: めまい感, 歩行障害。

既往歴: アレルギー性鼻炎。

家族歴: 5月初旬に子供に感冒症状を認めた以外に特記所見はなかった。

現病歴: 2007年5月7日, 目の焦点が合わず, 歩行時に目の前のものが不規則に動くめまい感が出現。翌日に嘔気・嘔吐が出現した。12日に

はめまい感, ふらつきの増強により歩行困難となり, 食事もほとんどとれず近医を受診し, 頭部MRIを施行したが異常所見を認めなかった。14日, 当科を紹介受診し, 緊急入院した。

入院時身体所見: 体温 36.7℃, 血圧 134/78mmHg, 脈拍 70回/分で整。胸・腹部に特記すべき所見はなく, 甲状腺腫大は認めなかった。

神経学的所見: 意識清明で, 大脳高次機能に異常はなく, 両側眼球で全方向注視時と注視後の正中復帰時に, opsoclonus と考えられる垂直および水平方向の急速な非持続的眼球運動を認めたが, 眼球運動制限はなかった。他の脳神経症状は認めなかった。右上肢に姿勢時振戦があり, 頭部・四肢・体幹に高度の動作時 myoclonus を認めた。体幹失調があり, 継ぎ足歩行や片足立ちは不能。深部腱反射は正常で病的反射は認めず, 筋トーン・筋力は正常で, 感覚障害を認めなかった。髄膜刺激症状や自律神経異常も認めなかった。

検査所見: 血算, 生化学, 凝固に異常なく, 心電図, 胸腹部 X 線は正常で, 脳波, 聴性脳幹反応も正常であった。頭部MRIおよびTc-99m-ECD) SPECTでは脳幹・小脳を含め異常所見を認めなかつ

\* Opsoclonus-polymyoclonia syndrome in acute cerebellitis. A case report. (Accepted August 28, 2008).

\*\* Fumikazu KOBAYASHI, M.D., Takamura NAGASAKA, M.D., Rieko KOBAYASHI, M.D. &amp; Zenji SHIOZAWA, M.D.: 山梨大学医学部神経内科(〒409-3898 山梨県中央市下河東1110); Department of Neurology, University of Yamanashi, Chuo, Yamanashi 409-3898, Japan.

\*\*\* Yukitoshi TAKAHASHI, M.D.: 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科; Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan.